

ANNALES DE L'INSTITUT PASTEUR

ANAPHYLATOXINE, PEPTOTOXINE ET PEPTONE

DANS

LEURS RAPPORTS AVEC L'ANAPHYLAXIE (1)

par A. BESREDKA, H. STRÖBEL et F JUPILLE

DOUZIÈME MÉMOIRE (2)

(Laboratoire de M. Metchnikoff)

I. — INTRODUCTION

La découverte des anaphylotoxines par Friedberger fit entrer l'étude de l'anaphylaxie dans une phase nouvelle : les animaux n'étant plus nécessaires pour être sensibilisés, on les remplaça par des tubes à essai. On sait que, d'après le savant allemand, l'état anaphylactique de l'animal vis-à-vis d'une albumine est dû à l'apparition dans son sérum de la précipitine ; quant au choc anaphylactique, il serait dû à la combinaison du précipité spécifique avec l'alexine de l'animal en expérience.

Dès lors, il n'y avait qu'un pas à faire pour créer le syndrome anaphylactique d'emblée : il n'y avait qu'à injecter à un animal neuf, non préparé, le produit de réaction du précipité avec l'alexine, ce qui a été fait. Le produit en question s'étant montré

(1) Voir les notes préliminaires dans les *Comptes rendus de la Soc. de Biologie*, t. LXXI, p. 413, 599 et 691.

(2) Ces *Annales*, 1907, p. 417 ; — *Ibid.*, p. 384 ; — *Ibid.*, p. 777 ; — *Ibid.*, p. 950 ; — *Ibid.*, 1908, p. 496 ; — *Ibid.*, 1909, p. 466 ; — *Bulletin de l'Institut Pasteur*, 1909, p. 721. — Ces *Annales*, 1909, p. 801 ; — *Ibid.*, 1910, p. 879 ; — *Ibid.*, 1910, p. 935. — *Ibid.*, 1911, p. 392.

éminemment toxique en injection intraveineuse, Friedberger l'appela anaphylotoxine, pour indiquer ainsi le rôle qu'il lui attribuait.

La synthèse de l'anaphylaxie *in vitro* aurait été de la sorte réalisée.

C'est cette expérience si imprévue, et pourtant cadrant si bien avec les idées de Friedberger, qui fit la fortune des anaphylotoxines ; aussi leur rallia-t-elle rapidement la presque totalité des microbiologistes. Ceux-ci se sont mis aussitôt à préparer des anaphylotoxines, si bien qu'aujourd'hui il n'est guère de microbe, si peu pathogène qu'il soit, qui n'ait déjà son anaphylotoxine.

Bientôt une nouvelle étape fut franchie. Ce n'était plus le mécanisme de l'anaphylaxie seulement, c'était toute la pathogénie des maladies infectieuses qui devait être éclaircie à la lumière des anaphylotoxines. Tout récemment, Friedberger et ses adeptes ne sont-ils pas allés jusqu'à refuser aux microbes pathogènes leur spécificité et à considérer les maladies infectieuses comme l'œuvre des anaphylotoxines ?

Il nous a semblé opportun d'endiguer cette marche envahissante des anaphylotoxines. Avant de leur attribuer cette importance dans les maladies infectieuses, n'était-il pas indiqué de voir si les anaphylotoxines sont réellement ce que l'on en pense, c'est-à-dire, des poisons spécifiques de l'anaphylaxie ; c'est ce problème qui fait l'objet de ces recherches.

Rappelons qu'au début, pour préparer une anaphylotoxine microbienne, il a fallu faire agir l'alexine sur un mélange de microbes et de sérum spécifique ; cette technique découlait de l'idée que Friedberger se faisait de l'anaphylaxie.

Plus tard, on s'est aperçu que l'on pouvait obtenir la même substance toxique, sans faire intervenir le sérum spécifique ; il suffisait, en effet, de faire agir l'alexine sur des bacilles seuls. On n'en continua pas moins de qualifier la substance ainsi obtenue d'anaphylotoxine.

Plus tard encore, nous avons réussi à simplifier la technique ; nous supprimâmes les microbes. En faisant agir l'alexine sur la gélose stérile, sans microbe, nous avons obtenu une substance toxique ayant tous les caractères de l'anaphylotoxine typhique. Comme nous n'avions aucune raison de rattacher

cette substance à l'anaphylaxie, nous l'appelâmes peptotoxine, surtout en raison de sa parenté certaine avec la peptone.

Ces quelques faits nous ont mis en garde contre les anaphylotoxines. Comme, d'autre part, beaucoup d'auteurs, sinon tous, même parmi les adversaires déclarés de Friedberger, essaient toujours de rapprocher les phénomènes de l'anaphylaxie de l'intoxication par la peptone et même de les identifier, nous nous sommes demandé s'il n'y aurait pas un moyen permettant d'établir le rôle respectif de ces différentes substances dans l'anaphylaxie.

Ayant acquis la conviction au cours de nos études antérieures que, de tous les caractères physiologiques ou anatomiques, celui qui est indiscutablement spécifique de l'anaphylaxie réside dans les vaccinations subintrantes, nous avons orienté nos investigations dans cet ordre d'idées : nous avons cherché notamment à nous rendre compte comment les cobayes injecté avec l'anaphylotoxine, ou la peptotoxine, ou la peptone, se comportaient lors des essais de vaccinations subintrantes, c'est-à-dire, lors des vaccinations par doses progressivement croissantes et se succédant rapidement.

En soumettant des cobayes à cette épreuve et en faisant des expériences croisées, nous avons eu la fortune de pouvoir séparer le choc anaphylotoxique du choc anaphylactique. Nous avons pu constater que la vaccination vis-à-vis de l'anaphylotoxine, de la peptoxine et de la peptone présente des caractères bien définis, communs à ces trois substances, mais nettement distincts des caractères qui régissent l'antianaphylaxie classique.

Force nous fut donc de conclure que les troubles produits par ces substances ne relèvent pas de l'anaphylaxie, quoi qu'ils en aient toute l'apparence.

II. — ANAPHYLOTOXINE TYPHIQUE ET PEPTOTOXINE

Pour nous rendre compte de la nature des anaphylotoxines microbiennes, nous avons choisi celle préparée avec le bacille d'Eberth, parce que nous nous sommes occupés jadis de son

endotoxine (1), puis de son antiendotoxine (2), qui fut même la première en date.

Notre premier soin était de voir s'il existe un lien de parenté entre notre endotoxine et l'anaphylotoxine typhique, puis si celle-ci se laisse influencer par notre sérum antiendotoxique.

L'anaphylotoxine a été préparée d'après le procédé simplifié, indiqué par Friedberger.

Une culture typhique de 24 heures sur gélose, tuée à 60 degrés, lavée, puis diluée dans 0,5 cent. cube d'eau physiologique, est mise en contact avec 3 cent. cubes de sérum frais de cobaye. Le mélange est laissé d'abord une heure à 37 degrés, puis une vingtaine d'heures au laboratoire ou à la glacière ; il est ensuite centrifugé, débarrassé des microbes ; la partie liquide qui est l'anaphylotoxine typhique, est injectée dans les veines de cobayes.

Conformément aux indications de Friedberger et ses élèves, tous nos cobayes (200-265 grammes) succombaient, à la dose de 4,5 à 3 cent. cubes, en deux-trois minutes, au milieu des phénomènes rappelant le choc anaphylactique.

L'anaphylotoxine typhique, chauffée à 65 degrés pendant une demi-heure, perdait à peu près complètement son effet toxique. Sa toxicité était également réduite au minimum si l'on se servait, pour en préparer, du sérum inactivé (chauffé une demi-heure à 56 degrés) de cobaye.

Nous avions donc bien entre les mains l'anaphylotoxine typhique telle qu'elle a été décrite par son auteur.

Quelques expériences ont suffi pour montrer que le sérum antityphique n'exerçait aucun effet sur l'anaphylotoxine, pas plus que ne le faisait le sérum normal de cheval.

Quant à l'idée de rapprocher l'anaphylotoxine de l'endotoxine, nous avons dû l'abandonner aussi, vu que ces deux substances se comportaient différemment non seulement au point de vue de la rapidité de leur action et de leur résistance à la température, mais encore au point de vue de leur spécificité. Que l'on prépare les anaphylotoxines avec le bacille d'Eberth, le bacille de Koch ou tout autre microbe même non pathogène, on est surpris de retrouver toujours la même action foudroyante sur le cobaye, la même thermolabilité, chose inconnue pour les endotoxines.

(1) Ces *Annales*, 1905, p. 477 ; — 1906, p. 304.

(2) Ces *Annales*, 1906, p. 149.

C'est cet air de famille, commun à toutes les anaphylotoxines, qui nous engagea à orienter les recherches dans une toute autre voie.

Cette communauté de caractères des anaphylotoxines microbiennes pouvait tenir, au moins en partie, à un facteur commun intervenant dans leur préparation. En effet, en faisant des expériences de contrôle, nous avons vu que ce facteur commun doit être, dans la plupart des cas, le milieu nutritif, la gélose sur laquelle on fait pousser les microbes. Pour alléger la lecture de cet article, nous ne citerons qu'une expérience de chaque catégorie en faisant remarquer que la plupart des expériences ont été répétées cinq, sept et jusqu'à dix fois.

Trois cultures de bacilles typhiques de 24 heures sur gélose sont émulsionnées dans 1 1/2 centimètre cube d'eau physiologique. L'émulsion est chauffée à 60 degrés pendant une heure, puis lavée ou centrifugée. On ajoute 12 cent. cubes de sérum frais de cobaye et on porte le mélange pendant une heure à l'étuve (37 degrés), puis on le laisse pendant 20 heures à la glacière. On centrifuge; la partie liquide est injectée dans la veine jugulaire de cobayes de 240 à 265 grammes.

Cob., 260 grammes. — 3 cent. cubes d'anaphylotoxine typhique; aussitôt, dyspnée, convulsions, sauts violents; mort en 2 minutes.

Cob., 240 grammes., — 3 cent. cubes d'anaphylotoxine typhique + 1 1/2 cent. cube de sérum antityphique antiendotoxique; mêmes symptômes que plus haut; mort en 2 minutes.

Cob., 265 grammes.. — 3 cent. cubes d'anaphylotoxine typhique + 1 1/2 cent. cube de sérum normal de cheval; mêmes symptômes que plus haut, mort en 2 minutes.

On ajoute dans trois tubes de gélose ordinaire, préparée avec de la peptone Chapoteau, 3 cent. cubes de sérum frais de cobaye par tube. On laisse les tubes à l'étuve pendant une heure, puis à la glacière, pendant vingt heures. Le liquide de deux tubes est centrifugé et injecté dans la veine jugulaire de cobayes de 230 à 245 grammes.

Cob., 230 grammes.. — 2 cent. cubes de liquide; gêne respiratoire; malaise; se rétablit au bout de quatre à cinq minutes.

Cob., 245 grammes.. — 3 cent. cubes de liquide: dyspnée; convulsions; mort en deux minutes.

Cob., 230 grammes.. — 3 1/2 cent. cubes de ce même liquide, chauffé à 65 degrés; pas de symptômes.

On ajoute dans un tube de gélose ordinaire 3 cent. cubes de sérum frais de cobaye; après une heure de contact à la température du laboratoire, on recueille le mélange du sérum (3 cent. cubes) avec de l'eau de condensation (1/4 cent. cube) et on injecte le tout dans la veine jugulaire de cobaye.

Cob., 200 grammes.. — 3 1/4 cent. cubes de liquide; pas de symptômes.

On ajoute dans un tube de gélose ordinaire 3 cent. cubes de sérum de

cobaye, préalablement chauffé à 36 degrés (une demi-heure). On laisse la gélose macérer une heure à 37 degrés, puis vingt heures au laboratoire; le liquide est centrifugé et injecté dans la veine de cobaye.

Cob., 205 grammes. — 3 cent. cubes de liquide; pas de symptômes.

On récolte du sérum frais de cobaye que l'on injecte dans la veine jugulaire.

Cob., 230 grammes. — 4 cent. cubes de sérum frais de cobaye; pas de symptômes.

En d'autres termes :

1^o L'anaphylotoxine typhique n'est pas neutralisée par le sérum antityphique antiendotoxique.

2^o L'addition de sérum de cobaye frais à un tube de gélose ordinaire, non ensemencé, faite dans les mêmes conditions que pour la préparation de l'anaphylotoxine typhique, donne naissance à un produit toxique, provoquant chez le cobaye les mêmes symptômes que l'anaphylotoxine.

3^o Ce produit toxique ne se forme qu'après un contact prolongé, cinq heures au minimum, du sérum avec la surface de la gélose.

4^o Ce produit toxique ne se forme pas lorsqu'on se sert de sérum de cobaye, préalablement chauffé à 56 degrés, tout comme l'anaphylotoxine typhique.

5^o Ce produit toxique, après avoir été chauffé à 65 degrés, perd sa toxicité, tout comme l'anaphylotoxine typhique.

6^o L'injection du sérum de cobaye frais dans la veine de cobaye n'est suivie d'aucun symptôme morbide.

Il s'ensuit donc que *même sans concours de microbes, on peut obtenir avec un tube de gélose, un produit toxique ayant tous les caractères d'une anaphylotoxine microbienne.*

Il s'agit maintenant de voir de plus près quel est ce produit.

D'après les expériences qui précédent, il est clair que le produit toxique en question n'existe pas à l'état préformé, ni dans la gélose, ni dans le sérum de cobaye, mais provient de la combinaison de l'alexine de cobaye avec un des éléments qui entrent dans la constitution de la gélose.

Quel est cet élément ?

A un tube de gélose ordinaire, c'est-à-dire préparée avec de la peptone Chapoteau, on ajoute 3 cent. cubes d'alexine de cobaye. Après une heure d'étuve et vingt heures de glacière, le liquide est retiré, centrifugé et injecté dans la veine jugulaire de cobaye.

Cob., 245 grammes. — 3 cent. cubes de liquide provenant d'un tube de gélose peptonée ; dyspnée ; convulsions, mort en trois minutes.

A un tube de gélose apeptonée, c'est-à-dire préparée sans peptone, on ajoute 3 cent. cubes d'alexine de cobaye. Après une heure d'étuve et vingt heures de glacière, le liquide est retiré, centrifugé et injecté dans la veine jugulaire de cobaye.

Cob., 245 grammes. — 3 cent. cubes de liquide provenant d'un tube de gélose apeptonée : pas de symptômes.

Il reste donc à conclure que des différentes substances qui entrent dans la composition de la gélose, c'est la peptone qui donne naissance, sous l'influence de l'alexine, au produit toxique ; sans vouloir en rien préjuger de sa nature, nous l'appellerons, pour en rappeler seulement l'origine, peptotoxine(1).

Le contenu d'un tube de gélose ordinaire, c'est-à-dire, peptonée, est plongé dans un grand ballon d'eau distillée et laissé ainsi une nuit à la glacière. Le lendemain, on remet la gélose ainsi lavée dans un tube à essai stérile. On y ajoute 3 cent. cubes de sérum frais de cobaye ; après un contact de une heure à l'étuve et de vingt heures au laboratoire, le liquide est injecté dans la veine jugulaire de cobaye.

Cob., 195 grammes. — 3 cent. cubes de liquide provenant d'un tube de gélose peptonée, lavée à l'eau distillée : pas de symptômes.

Un tube de gélose ordinaire, ayant déjà servi la veille à la préparation de la peptotoxine, est à nouveau additionné de 3 cent. cubes de sérum de cobaye. Après contact de une heure à l'étuve et de vingt heures au laboratoire, le liquide est injecté dans la veine de cobaye.

Cob., 195 grammes. — 3 cent. cubes de liquide provenant d'un tube de gélose peptonée, ayant été épuisée déjà une fois par l'alexine : respiration gênée ; malaise ; se rétablit vite.

Un tube de gélose ordinaire estensemencé avec le bacille typhique ; au bout de vingt-quatre heures de culture, la surface de la gélose est raclée, puis rincée plusieurs fois à l'eau physiologique. La gélose est ensuite additionnée de sérum frais de cobaye que l'on laisse dans le tube, d'abord pendant une heure à l'étuve, puis vingt heures au laboratoire. Le liquide est injecté dans la veine jugulaire de cobaye.

Cob., 200 grammes. — 3 cent. cubes de liquide provenant d'une tube de gélose épuisée par le bacille typhique : dyspnée ; se remet vite.

Ces expériences montrent que la gélose ordinaire, peptonée, qui dans les conditions normales est susceptible de donner naissance à la peptotoxine, perd cette propriété, complètement ou en grande partie, lorsqu'on soumet la gélose au lavage à l'eau et qu'on l'épuise au moyen de l'alexine ou des microbes.

(1) *Comptes rendus de la Soc. de Biologie*, t. LXXI, p. 413.

Le rôle de la peptone incorporée à la gélose étant de la sorte manifeste, nous avons cherché à obtenir la peptotoxine, en faisant agir l'alexine sur la peptone seule, en solution aqueuse.

Dans trois tubes à essai on verse 0,5 cent. cube de solution de peptone, renfermant chacun 50 milligrammes, 40 milligrammes et 1 milligramme de substance sèche. On ajoute dans chaque tube 3,5 cent. cubes de sérum frais de cobaye; puis, après avoir laissé les mélanges en contact pendant une heure à l'étuve et dix-huit heures à la température ordinaire, on en injecte dans la veine jugulaire de trois cobayes de 200 à 230 grammes. Aucun de ces cobayes n'a présenté le moindre symptôme morbide.

L'eau de condensation d'un tube de gélose peptonée est mélangée avec 3 cent. cubes d'alexine de cobaye, dans les mêmes conditions que plus haut. Le lendemain le mélange est injecté dans la veine d'un cobaye de 220 grammes, il présente un malaise à peine appréciable et se rétablit aussitôt.

Un tube de gélose, préparée sans addition de peptone et exempte d'eau de condensation, est additionné de 0,3 cent. cube de solution de pepone à 1/10. Le tube est couché pendant cinq heures, puis additionné de 3,5 cent. cubes d'alexine de cobaye, dans les conditions connues. La partie liquide, recueillie le lendemain, est injectée dans la veine de cobaye.

Cob., 230 grammes. — 3 1/2 cent. cubes de liquide : aussitôt après l'injection, dyspnée, convulsions suivies de mort en une minute et demie.

Un tube de gélose, préparée sans addition de peptone et exempte d'eau de condensation, est additionné de 0,3 cent. cube d'eau physiologique. Le tube est couché pendant cinq heures, puis additionné de 3,5 cent. cubes d'alexine de cobaye, comme plus haut. Le lendemain la partie liquide est injectée dans la veine de cobaye.

Cob., 235 grammes. — 3 1/2 cent. cubes de liquide ; respiration un peu embarrasée ; se rétablit au bout d'une minute.

On verse dans un tube à essai 0,3 cent. cube de solution de peptone à 1/10, puis 3,5 cent. cubes d'alexine de cobaye. Après le contact usité, le mélange est injecté dans la veine jugulaire de cobaye.

Cob., 225 grammes. — 3 1/2 cent. cubes de liquide : pas de symptômes appréciables.

Il s'ensuit donc que lorsqu'on fait agir l'alexine sur la peptone liquide, il ne se forme guère de peptotoxine. Par contre, lorsque la peptone, étalée à la surface de la gélose apeptonée, se trouve absorbée par cette dernière, elle se laisse digérer par l'alexine, tout comme dans le cas où elle est incorporée dans la gélose. Donc, pour fabriquer la peptotoxine, il faut non seulement la présence de la peptone ; il faut que celle-ci soit dans un état physique particulier, se prêtant à l'action alexique.

* * *

En regardant de près le mode de préparation des substances dites anaphylotoxines, on ne manque pas de reconnaître que l'on est en présence d'un mécanisme analogue à celui de la formation des peptotoxines : dans un cas comme dans l'autre, le poison est dû à la dégradation de la peptone ou de l'albumine par l'alexine : tandis que dans un cas, la peptone est adsorbée par la gélose, dans l'autre cas elle est adsorbée par les corps de microbes.

En se développant sur gélose ordinaire, les bacilles adsorbent la peptone ; cette adsorption, quoique intime, peut cependant être rompue : ainsi, en soumettant les microbes à des lavages répétés, on parvient à les dépeptoniser. On y parvient aussi, en partie, en faisant pousser les microbes sur de la gélose qui ne renferme pas de peptone. Nous disons « en partie », car les microbes trouvent toujours de la peptone dans la macération de viande, ce qui fait qu'ils ne sont jamais complètement apeptonés.

Il y a, en plus, une autre raison pour laquelle il est parfois impossible de dépouiller complètement les microbes de leur propriété de donner la peptotoxine : comme nous l'avons montré antérieurement (1), la peptotoxine prend naissance quand on fait agir l'alexine sur du précipité sérique, c'est-à-dire sur l'albumine à l'état d'extrême division. Il est vraisemblable que l'alexine agisse de même sur la trame albuminoïde des microbes et la réduise à l'état de peptotoxine. On a donc beau dépouiller la gélose de la peptone, il se forme toujours un peu de peptotoxine à la suite de la digestion par l'alexine du substratum microbien (2).

Une culture de bacille typhique sur gélose ordinaire, âgée de vingt-quatre heures, est émulsionnée dans 1 cent. cube d'eau physiologique et additionnée de 2,5 cent. cubes de sérum frais de cobaye. Le mélange est laissé une

(1) *Comptes rendus de la Soc. de Biologie*, t. LXXI, p. 599.

(2) On conçoit, dès lors, que lorsqu'on opère sur de grandes quantités de corps microbiens quasi apeptonés, comme l'ont fait certains auteurs (Lura, Ioachimoglu, Szymanowski), on ne saurait saisir la différence entre les microbes cultivés en milieu peptoné et ceux qui sont cultivés en milieu sans peptone.

heure à 37 degrés et dix-huit heures à 4 degrés. On centrifuge et on injecte la partie liquide dans la veine jugulaire de cobaye :

Cob., 215 grammes. — 2 1/2 cent. cubes de liquide : mort en une demi-minute.

Deux cultures de bacille typhique sur gélose apeptonée, âgées de vingt-quatre heures, sont lavées et triturées deux fois dans l'eau physiologique, émulsionnée dans 1 cent. cube d'eau physiologique, puis additionnées de 2,5 cent. cubes de sérum frais de cobaye. Après contact comme plus haut et centrifugation, la partie liquide est injectée dans la veine de cobaye :

Cob., 170 grammes. — 2 1/2 cent. cubes de liquide : dyspnée ; malaise ; se rétablit vite.

Il en résulte que les bacilles typhiques ayant subi la dépeptonisation, donnent naissance, sous l'influence de l'alexine, à un produit qui est *peu* toxique. Il se passe dans ce cas à peu près ce que l'on voit lorsqu'on fait agir l'alexine sur la gélose apeptonée.

Ces faits indiquent sinon l'identité de l'anaphylotoxine typhique avec la peptotoxine, au moins leur parenté étroite et surtout la communauté de leur origine.

Leur origine peptonée ressort avec plus de netteté encore des essais de vaccinations croisées qui font l'objet du chapitre suivant.

III. — VACCINATIONS CROISÉES ENTRE ANAPHYLOTOXINE, PEPTOTOXINE ET PEPTONE

Au cours des recherches antérieures sur ce que nous appelâmes antianaphylaxie (1), nous avons attiré l'attention sur deux faits particulièrement caractéristiques : la rapidité avec laquelle s'établit l'immunité antianaphylactique et la solidité à toute épreuve de cette immunité.

Nous avons montré notamment que, au moyen de vaccinations subintronantes (2), on confère à l'animal anaphylactisé une immunité, en l'espace de quelques minutes, si l'on procède par la voie veineuse, et que l'animal devient capable de résister à autant de doses mortelles que l'on désire.

Comme nous l'avons fait remarquer dans un de nos articles, on peut pratiquer des vaccinations subintronantes sans même

(1) Ces *Annales*, février 1907; *Ibid.*, avril 1907.

(2) *Comptes rendus de l'Acad. des Sciences*, 30 mai 1910; ces *Annales*, 1910, p. 819.

retirer de la veine l'aiguille avec laquelle on fait les injections. Cette méthode, nous l'avons employée d'abord dans l'anaphylaxie sérique, puis nous l'avons étendue aux animaux sensibilisés au lait (1) et au blanc d'oeuf (2). M. Cruveilhier (3), ainsi que Briot et Dopter (4), puis Ciucă (5), l'ont appliquée à l'anaphylaxie microbienne; Richet l'a utilisée avec succès dans l'anaphylaxie contre la congestine (6) et la crépitine (7); de Gasperi (8), dans l'anaphylaxie contre les éléments cellulaires, notamment contre les globules rouges et blancs, etc.

Aujourd'hui, ce procédé de vaccination est employé contre toutes les manifestations anaphylactiques, quelle que soit la voie d'injection — cérébrale, veineuse, rachidienne, péritonéale ou sous-cutanée.

Dans un article publié récemment, Friedberger (9) a proposé, après s'être assuré des avantages de notre procédé, un appareil pour pratiquer les vaccinations subintrantes par la voie veineuse.

Comme nous venons de le remarquer, le principe de ces vaccinations reste vrai quelle que soit la voie employée; ainsi, une vaccination par la voie sous-cutanée ou intrapéritonéale assure à l'animal une immunité antianaphylactique générale, c'est-à-dire aussi bien contre l'injection par la voie cérébrale que par les voies rachidienne ou veineuse, et inversement.

Nous aurons à y revenir tout à l'heure (10).

(1) *Comptes rendus de la Soc. de Biologie*, t. LXX, p. 424.

(2) *Ces Annales*, 1911, p. 392.

(3) *Comptes rendus de la Soc. de Biologie*, t. LXIX, p. 38.

(4) *Comptes rendus de la Soc. de Biologie*, t. LXIX, p. 474.

(5) *Zeitschr. f. Immunitätsf.* I Orig. t. IX, p. 308.

(6) *Ces Annales*, 1910, p. 643.

(7) *Comptes rendus de la Soc. de Biologie*, 23 février 1911, p. 252.

(8) *Comptes rendus de la Soc. de Biologie*, t. LXIX, p. 282.

(9) *Deutsch. med. Woch.*, 1^{re} febr. 1912, p. 204.

(10) Les cliniciens nous posent souvent la question sur la conduite à tenir pour mettre leurs malades à l'abri des accidents anaphylactiques. Nous nous sommes déjà exprimés à ce sujet plusieurs fois (voir notre article « Anaphylaxie et Antianaphylaxie » dans le Traité de Gilbert et Carnot). Voici une formule qui a fait ses preuves en clinique et que nous recommandons surtout à ceux qui ne craignent pas d'aborder la voie veineuse. Le serum à injecter (5 cent. cubes environ) est dilué dans l'eau physiologique au dixième (1 : 10); on commence par injecter dans une des veines du coude 1 cent. cube de cette solution; quatre minutes après, 3 cent. cubes; deux minutes après, 10 cent. cubes; deux minutes après, 25 cent. cubes; après avoir attendu quinze minutes, on peut injecter dans les veines ou ailleurs autant de serum que l'on voudra. Toutes ces injections peuvent être faites au moyen d'une aiguille ordinaire que l'on laisse en place, dans la veine, pendant toute la durée de l'opération. (*Comptes rendus de l'Acad. des Sciences*, 30 mai 1910.)

Voyons comment les choses se passent lorsqu'on essaie de vacciner les cobayes contre l'anaphylotoxine, la peptotoxine ou la peptone.

* * *

Tout au début des recherches sur les anaphylotoxines, nous avons prié un de nos élèves, M. Dewitzki, de voir si l'on pouvait leur appliquer le principe des vaccinations subintrantes. Cet auteur a pu constater que le cobaye devenait, en effet, réfractaire à la dose sûrement mortelle d'anaphylotoxine sérique, si l'on avait soin de lui injecter, quelques minutes auparavant, dans les veines, une faible dose de cette même substance (1).

Le problème que nous nous sommes posé paraissait de la sorte résolu dans le sens positif. Ce fut l'avis de Friedberger. Nous l'avons cru aussi, jusqu'au moment où nous eûmes l'occasion de soumettre cette question à une étude plus approfondie.

En opérant dans certaines conditions que nous allons spécifier plus loin, nous avons pu, en effet, vacciner le cobaye contre l'anaphylotoxine typhique :

Cob., 180 grammes. — 1 cent. cube d'anaphylotoxine typhique dans la veine jugulaire : dyspnée ; toux ; se remet assez vite. Une heure après, on lui injecte dans la même veine 2 cent. cubes d'anaphylotoxine typhique : pas de symptômes.

Cob., 185 grammes, témoin. — 2 cent. cubes d'anaphylotoxine typhique : accidents graves, se terminant par la mort en une demi-minute.

Cob., 230 grammes. — 1 cent. cube d'anaphylotoxine typhique dans la veine jugulaire : légère dyspnée ;

Quinze minutes après, dans la même veine, 2 1/2 cent. cubes d'anaphylotoxine : pas de symptômes ; dix minutes après, dans la veine du côté opposé, 4 1/2 cent. cubes d'anaphylotoxine : respiration gênée ; se remet. Mort le lendemain.

Cob., 240 grammes, témoin. — 2 cent. cubes d'anaphylotoxine typhique dans la veine jugulaire : arrêt de la respiration ; sauts violents en l'air ; mort au bout de deux minutes.

Nous voyons donc que non seulement il est possible de vacciner au moyen d'une faible dose injectée peu de temps avant, mais que, en plus, l'anaphylotoxine typhique se prête aux vaccinations par doses répétées et croissantes, l'animal arrivant à

(1) *Comptes rendus de la Soc. de Biologie*, t. LXX, p. 139.

supporter, en l'espace d'une demi-heure, jusqu'à 4 doses mortelles d'anaphylotoxine typhique.

L'analogie avec l'anaphylaxie classique paraissait donc complète. Il y avait cependant, dans nos expériences, des faits qui nous ont paru troublants : contrairement à ce qui se passe dans l'anaphylaxie, les cobayes se laissent vacciner, en cas d'anaphylotoxine, non seulement avec une faible dose de cette substance, mais encore, et tout aussi bien, avec une faible dose de peptotoxine, laquelle n'a rien de commun, on le sait, avec les bactilles typhiques. Force nous fut donc de conclure que le principe de la spécificité, qui est si rigoureux en anaphylaxie, ne s'applique donc pas à l'anaphylotoxine.

Cob., 465 grammes. — 1 1/2 cent. cube de peptoxine dans la veine jugulaire : troubles assez graves ; se remet ;

Quarante-cinq minutes, 2 cent. cubes d'anaphylotoxine typhique dans la même veine : pas le moindre symptôme.

Cob., 205 grammes, témoin. — 2 cent. cubes d'anaphylotoxine dans la veine jugulaire : accidents mortels en deux minutes.

Il y a plus : comme il résulte de nos expériences, pour vacciner contre une dose sûrement mortelle d'anaphylotoxine typhique, il suffit d'injecter, quelques minutes auparavant, dans les veines, simplement de la solution de peptone :

Cob., 213 grammes. — 1/2 cent. cube de solution de peptone Witte (1 : 10) ; dix minutes après 3 cent. cubes d'anaphylotoxine typhique dans la veine ; pas de symptômes.

Cob., 203 grammes. — 1 cent. cube de solution de peptone Witte (1 : 10) ; respiration haletante ; se remet.

Quinze minutes après : 4 cent. cubes d'anaphylotoxine typhique dans la veine ; malaise sans convulsions. Mort le lendemain.

Cob., 210 grammes, témoin. — 3 cent. cubes d'anaphylotoxine typhique dans la veine jugulaire ; mort en deux minutes et demie.

Ajoutons que les expériences de contrôle, faites avec de l'eau physiologique ou avec du sérum de cobaye, montrent que l'on a beau en injecter préventivement dans la veine jugulaire de cobayes, on n'arrive jamais à les vacciner contre l'anaphylotoxine typhique.

Celle-ci n'est donc pas spécifique, au point de vue *microbien*, puisqu'une substance aussi étrangère aux bactilles typhiques qu'est la peptone, se montre active. Nous avons cependant là une spécificité très rigoureuse par rapport à la peptone, vu que seule la peptone, à l'exclusion de toute autre substance, est

capable d'exercer un effet vaccinant vis-à-vis de l'anaphylotoxine en question.

La parenté que nous avons signalée plus haut entre l'anaphylotoxine typhique et la peptone, se trouve de ce fait plus rapprochée encore ; par contre, les rapports entre l'anaphylotoxine typhique et l'anaphylaxie vraie paraissent de plus en plus problématiques.

Cela paraît encore plus évident, quand on voit que les faits relatifs à la vaccination contre l'anaphylotoxine s'étendent, jusque dans leur moindre détail, à la peptotoxine et, ce qui plus est, à la peptone.

Cob., 200 grammes. — 1/2 cent. cube de peptotoxine dans la veine jugulaire ; dix minutes après : 1 1/2 cent cube de cette même peptotoxine dans la veine ; dyspnée ; se remet vite.

Cob., 195 grammes, témoin. — 1 1/2 cent. cube de peptotoxine dans la veine jugulaire : accidents graves ; mort en une minute et demie.

Cob., 220 grammes. — 1 cent. cube de peptotoxine dans la veine jugulaire ; quinze minutes après : 3 cent. cubes de peptotoxine dans la veine ;

Quinze minutes après : 4 cent. cubes de peptotoxine dans la veine ; pas de réaction.

Cob., 220 grammes, témoin. — 3 cent. cubes de peptotoxine dans la veine jugulaire : convulsions ; mort en deux minutes.

Cob., 185 grammes. — 1 cent. cube de peptone Witte (1 : 10) dans la veine jugulaire ; dix minutes après : 2 3/4 cent. cubes de peptotoxine dans la veine ; souffre ; se remet vite.

Cob., 200 grammes, témoin. — 2 3/4 cent. cubes de peptotoxine dans la veine ; meurt de suite.

Cob., 200 grammes. — 1/4 cent. cube de peptone Chapoteau (1 : 10), dans la veine jugulaire ; quinze minutes après : 3 cent. cubes de peptotoxine dans la veine ; pas de symptômes.

Cob., 220 grammes, témoin. — 3 cent. cubes de peptotoxine dans la veine ; mort en deux minutes.

Cob., 250 grammes. — 3/4 cent. cube de peptone Chapoteau (1 : 10), dans la veine jugulaire, à 10 h. 30 minutes.

1 1/2 cent. cube	à 10 h. 30 m.
2 1/2 cent. cubes	à 11 h. 35 m.
3 cent. cubes	à 2 heures.
4 cent. cubes	à 3 h. 30 m.

Choc grave ; on fait la respiration artificielle ; le cobaye revient complètement au bout de vingt minutes.

Cob., 250 grammes. — 2 cent. cubes de peptone Chapoteau (1 : 10), dans la veine jugulaire à midi ; soubresauts ; malaise appréciable.

3 cent. cubes	à 2 h. 30 m.
4 cent. cubes	à 3 h. 45 m.
5 cent. cubes	à 4 heures.

Après chaque injection, on est obligé de faire la respiration artificielle; l'animal présente un choc intense; après la dernière injection (5 cent. cubes), il se rétablit vite.

Cob., 265 grammes, témoin. — 3 cent. cubes de peptone Chapoteau (1 : 10), dans la veine jugulaire; dyspnée; convulsions; mort en deux minutes malgré la respiration artificielle.

Cob., 200 grammes. — 2 cent. cubes de peptotoxine dans la veine jugulaire; vingt-cinq minutes après : 1 cent. cube de peptone Chapoteau (1 : 10); pas de symptômes.

Cob., 210 grammes, témoin. — 1/2 cent. cube de peptone Chapoteau (1 : 10) dans la veine jugulaire : accidents violents; mort en trois minutes.

Cob., 180 grammes. — 1 cent. cube d'anaphylotoxine typhique dans la veine jugulaire; deux heures après : 3/4 cent. cube de peptone Chapoteau (1 : 10), dans la veine; malaise; se remet.

Cob., 180 grammes, témoin. — 3/4 cent. cube de peptone Chapoteau (1 : 10), dans la veine jugulaire; accidents; mort en deux minutes.

Donc : petite dose de peptotoxine, injectée dans les veines, vaccine en l'espace de dix minutes, contre une dose mortelle de peptotoxine

Au moyen des doses de peptotoxine, croissantes et se succédant rapidement, on vaccine contre quatre doses mortelles environ, en l'espace d'une demi-heure, sans provoquer de troubles.

Il en est exactement de même de la peptone : soit que l'on ait recours au procédé de petites doses, soit à celui des doses subintronantes, on arrive à faire supporter au cobaye, en quelques heures, des doses mortelles multiples dans les veines.

Ces vaccinations sont réversibles : la peptotoxine et l'anaphylotoxine protègent contre la peptone, tout comme la peptone vaccine contre la pepto- et anaphylotoxine.

La conclusion qui se dégage de l'ensemble de ces essais de vaccinations est que *des liens les plus étroits rattachent l'anaphylotoxine typhique à la peptotoxine et celle-ci à la peptone.*



Les expériences que nous venons de résumer présentent-elles le véritable caractère des vaccinations subintronantes, celui qui est propre au processus antianaphylactique classique?

En apparence, oui; en réalité, non.

Ainsi, nous avons observé au cours de ces expériences avec la peptone et ses dérivés, que le succès des vaccinations dépendait beaucoup du poids des cobayes. C'est parce que nous igno-

rions ce détail que, au début de nos recherches, nous obtenions des résultats contradictoires : tantôt nous réussissions à vacciner contre plusieurs doses mortelles, tantôt nous ne parvenions pas à protéger le cobaye contre une simple dose mortelle.

A la suite d'un grand nombre d'expériences, nous avons appris que les cobayes de 150 à 170 grammes sont particulièrement sensibles à la peptone et à ses dérivés et que, le plus souvent, ils ne se laissent pas vacciner, même contre une simple dose mortelle ; que les cobayes de 210 à 225 grammes, tout en étant moins sensibles, se prêtent assez facilement à la vaccination contre une dose mortelle ; enfin, que les cobayes de 250 à 255 grammes n'opposent, en général, aucun obstacle à recevoir, en l'espace d'une demi-heure, même plusieurs doses mortelles.

Ainsi, pour ne prendre que la peptone Chapoteau, en solution au dixième, nous avons constaté que la dose mortelle, en injection intraveineuse, pour un cobaye de 150 à 155 grammes, est de 1,8 cent. cube environ. Dès que le cobaye dépasse 200 grammes, sa sensibilité change brusquement, à tel point qu'un cobaye de 240 à 250 grammes peut supporter 4,5 cent. cube de la solution de peptone, c'est-à-dire une dose à peu près douze fois plus forte que celle indiquée tout à l'heure, sans présenter de troubles appréciables.

Il en est de même pour les dérivés de la peptone, la pepto- et l'anaphylotoxine.

Cette sensibilité inégale des cobayes vis-à-vis des poisons en question a pour corollaire leur aptitude très inégale à se laisser vacciner, comme nous l'avons déjà fait remarquer plus haut. Rien d'analogique n'existe, comme nous le savons, pour l'anaphylaxie vraie : quel que soit le poids de cobayes, qu'ils pèsent 100 ou 300 grammes, le procédé des vaccinations subintrantes ne perd jamais ses droits.

Autre caractère distinctif : dans le cas de la vaccination contre la peptone et ses dérivés, on se trouve vite arrêté par l'impossibilité d'injecter de fortes doses : même à un cobaye de 250 grammes, on arrive péniblement à faire supporter quatre doses mortelles.

Or, le cobaye anaphylactisé, activement ou passivement, supporte, sans la moindre difficulté, dix, cent doses mortelles

et plus; on ne se trouve arrêté que par la difficulté matérielle d'injecter beaucoup de liquide dans les veines.

Mais ce qui sépare fondamentalement l'immunité anaphylotoxique et peptonée, d'une part, de l'immunité antianaphylactique, d'autre part, c'est que la première est locale, tandis que la seconde est générale.

Au début de ce chapitre, nous avons rappelé que, quelle que soit la voie de vaccination, qu'elle soit sous-cutanée, intrapéritonéale, intraveineuse ou intracranienne, l'immunité est toujours certaine, que le choc soit provoqué par la voie péritonéale, veineuse ou cérébro-spinale.

Il en est tout autrement en cas d'immunité conférée par l'anaphylotoxine, la peptotoxine ou la peptone : une vaccination intrapéritonéale n'est nullement efficace vis-à-vis de l'épreuve intraveineuse.

Cob., 250 grammes. — 2 cent. cubes d'anaphylotoxine typhique dans la cavité péritonéale. Deux heures plus tard : 2 cent. cubes de cette anaphylotoxine dans la veine jugulaire : accidents extrêmement graves, au point que l'on laisse l'animal pour mort. Il se remet cependant au bout de dix minutes, puis meurt dans la nuit.

Cob., 200 grammes. — 1 cent. cube de peptotoxine (Chapoteau) dans la cavité péritonéale. Deux heures plus tard : 2 cent. cubes d'anaphylotoxine typhique dans la veine jugulaire; très forte dyspnée; convulsions; paralysie, reste malade tout le temps; meurt dans la nuit.

Cob., 210 grammes. — Témoin, 2 cent. cubes d'anaphylotoxine typhique dans la veine jugulaire : dyspnée, non suivie de convulsions: se remet vite.

Nous voyons donc que l'injection préalable d'anaphylotoxine ou de peptotoxine dans le péritoine, ne vaccine point contre l'injection ultérieure d'anaphylotoxine dans les veines. Elle semble même aggraver les accidents : au lieu de vaccination, il y a accumulation de deux effets toxiques.

A cet égard, l'anaphylotoxine typhique offre une analogie de plus avec la peptotoxine et la peptone : pour toutes ces substances la vaccination est locale, n'étant valable que par la voie veineuse; elle est nulle dès qu'on s'adresse à toute autre voie, comme le montrent les expériences suivantes :

Cob., 235 grammes. — 1 cent. cube de peptone (1/10) dans la cavité péritonéale; le lendemain : 3 cent. cubes de peptotoxine dans la veine jugulaire; accidents typiques; mort en trois minutes.

Cob., 235 grammes. — 4 cent. cubes de peptone (1/10) dans la cavité péritonéale; le lendemain : 3 cent. cubes de peptotoxine dans la veine jugulaire; mort en une minute.

Cob., 250 grammes. — Témoin, 3 cent. cubes de peptotoxine dans la veine jugulaire; dyspnée; convulsions; mort en deux minutes.

Cob., 480 grammes. — 3 cent. cubes de peptone (1/10) dans la cavité périto-néale; le lendemain, 1 cent. cube de cette solution dans la veine jugulaire; accidents typiques; mort en une demi-minute.

Dans le même ordre d'idées, l'expérience montre que le choc consécutif à l'injection de peptone obéit à un mécanisme tout autre que le choc anaphylactique. Soit deux cobayes sensibilisés au sérum de cheval. Injectons à l'un, dans la veine jugulaire, une dose de peptone, capable de provoquer un choc grave, mais non mortel; injectons à l'autre, dans la veine jugulaire, du sérum de cheval, à la dose capable de provoquer un choc également non mortel. Au bout de deux heures, reprenons les deux cobayes et injectons-leur une dose mortelle de sérum de cheval. Résultat: le premier en mourra au milieu des accidents anaphylactiques, le second n'en sera même pas malade.

Cob., 280 grammes. — Avait été sensibilisé avec du sérum de cheval il y a quinze jours; reçoit dans la veine jugulaire 2 cent. cubes de peptone Chaptotau (1/10): forte dyspnée, saute en l'air; se remet peu à peu. Deux heures après, on lui injecte dans la même veine 1/5 cent. cube de sérum de cheval: phénomènes classiques d'anaphylaxie; mort en trois minutes.

Cob., 285 grammes. — Avait été sensibilisé au sérum de cheval il y a quinze jours; reçoit dans la veine jugulaire 1/15 cent. cube de sérum de cheval: malaise, dyspnée. Deux heures après, on lui injecte dans la veine 1/5 cent. cube de sérum de cheval: pas de phénomène.

Donc, il y a choc et choc.

L'ensemble de ces expériences montre que le principe des vaccinations subintrantes, tel que nous l'avons établi pour l'anaphylaxie, ne se retrouve pas dans les cas de vaccination contre l'anaphylotoxine, la peptotoxine ou la peptone. Vu la communauté des propriétés biologiques de ces dernières, on pourrait les réunir sous le nom de syndrome peptonique. *Il y a donc lieu d'établir une distinction entre ce syndrome peptonique provoqué chez les cobayes neufs et le syndrome anaphylactique que l'on observe chez les cobayes préparés activement ou passivement.*

En résumé :

L'anaphylotoxine typhique n'a rien de commun avec le poison typhique; c'est un dérivé de la peptone ou d'une albumine

dégradée, tout comme la peptotoxine que l'on peut préparer avec de la gélose peptonée ou avec du précipité sérique.

La dégradation effectuée par l'alexine ne s'opère que vis-à-vis de la peptone adsorbée par la gélose ou par des microbes.

Le rôle de la peptone ressort de la comparaison des effets obtenus avec les mêmes quantités de la gélose peptonée et apeptonée, ainsi que de celle des bactéries ordinaires et dépeptonisées, employés à doses égales.

Les accidents produits par la peptone et ses dérivés ressemblent à s'y méprendre aux accidents anaphylactiques; mais le choc peptonique ne protège point, chez le cobaye, contre le choc anaphylactique.

L'anaphylotoxine typhique peut être tolérée dans les veines, chez les cobayes, à doses croissantes et injectées à très courts intervalles; mais :

a) Cette aptitude à la vaccination rapide, l'anaphylotoxine la partage avec la peptotoxine et la peptone.

b) Cette vaccination est subordonnée pour les trois substances, au poids des cobayes et à la dose du poison; de plus,

c) Elle est pour les trois substances purement locale, c'est-à-dire réalisable seulement par la voie veineuse.

Or, la vaccination antianaphylactique par doses subintrantes n'a aucun de ces caractères; il y a donc lieu de conclure que les phénomènes attribués à l'anaphylotoxine, à la peptotoxine, et à la peptone n'ont rien de commun avec l'anaphylaxie vraie.

L'existence d'un poison anaphylactique, au moins pour les microbes, n'est rien moins que démontrée.

Nous voici donc ramenés à notre ancienne conception de l'anaphylaxie (1) et de ce que nous avons appelé le choc anaphylactique, qui exclut l'idée de l'intoxication par une substance, telle que l'anaphylotoxine.

Nous ne saurions mieux comparer la désensibilisation qui s'effectue pendant l'accès anaphylactique qu'avec une décoloration ou une décompression rapide. Lorsque cette décompression, ou désensibilisation, s'accomplice d'une manière lente et progressive, on assiste à l'antianaphylaxie (2).

(1) Ces *Annales*, février 1907, p. 422.

(2) *Ibid*, avril 1907, p. 386.

ÉTIOLOGIE DE LA FIÈVRE RÉCURRENTE SON MODE DE TRANSMISSION PAR LES POUX

par MM. CHARLES NICOLLE, L. BLAIZOT, et E. CONSEIL.

L'occasion de cette étude nous a été offerte par une épidémie qui a sévi à Tunis et dans sa banlieue, du mois de février au mois d'août 1912 (1).

La fièvre récurrente est rare en Tunisie ; ses caractères cliniques bien spéciaux ne permettent pas de supposer qu'elle y soit seulement méconnue. Constatée pour la première fois dans la Régence par Lafforgue (2), chez des indigènes de la région de Zaghouan (1903), elle fut retrouvée par E. Conseil, à l'hôpital musulman de Tunis, en 1907 ; l'an passé (1911), L. Blaizot et E. Gobert (3), en observèrent à leur tour plusieurs cas aux mines de phosphates de Redeyef (Sud-tunisien), quelques malades de ce foyer parvinrent jusqu'à Tunis.

En Algérie, la maladie est de connaissance plus ancienne (Arnould, 1866, Constantine) et plus fréquente (4). La fièvre récurrente tunisienne ne tire pas cependant son origine des départements voisins, les diverses épidémies qu'on y a observées ont eu toutes pour point de départ la Tripolitaine (5) et des Tripolitains immigrés ; l'épidémie récente a suivi cette loi.

Amenés par les circonstances à étudier la spirillose humaine, alors que nous nous disposions à poursuivre nos recherches sur

(1) Les points les plus importants de ce mémoire ont fait déjà l'objet de deux notes à l'*Académie des Sciences*, séances du 10 juin 1912, page 1636 et de 26 août, p. 481. La relation de l'épidémie, qui a été le point de départ de notre travail, sera publiée dans le premier fascicule 1913 des *Archives de l'Institut Pasteur de Tunis*.

(2) LAFFORGUE, *Comptes rendus de la Soc. de Biologie*, 25 juillet 1903, p. 1132.

(3) L. BLAIZOT et E. GOBERT, *Bulletin de la Soc. de Pathologie exotique*, séance du 8 novembre 1911, page 613.

(4) ARNOULD *Archives générales de médecine*, 1887. — BILLET, *Arch. de méd. et pharm. militaires*, 1902, p. 228. — FRIANT et CORNET, *même publication*, 1904, p. 421. — EDM. SERGENT et H. FOLEY, *ces Annales*, 1910, p. 337. — EDM. SERGENT, V. GILLOT et H. FOLEY, *Bull. de la Soc. de Pathologie exotique*, 12 juillet 1911 p. 438. — LEMAIRE, *Bull. de la Soc. de Biologie*, 1911, p. 1005.

(5) La preuve scientifique (constatation des spirilles) de l'existence de la

le typhus exanthématique, nous nous sommes efforcés de pénétrer son mode de transmission ; nous avons été assez heureux pour y réussir. Ce mémoire apporte la démonstration évidente du rôle du pou dans l'étiologie de la fièvre récurrente. Le nom de typhus, que cette maladie a longtemps porté, la rapprochait déjà, pour une autre raison, du typhus exanthématique ; nos recherches leur donnent une même origine. En langue indigène, toutes deux méritent d'être confondues sous le nom de *m'ard qmel* (maladie du pou) que Cardaliaguet a proposé pour le typhus exanthématique ; la diffusion de ce terme est déjà une arme de prophylaxie.

OPINIONS SUR L'ÉTILOGIE DE LA FIÈVRE RÉCURRENTE

Rien de plus obscur que les travaux publiés sur la question ; beaucoup sont négatifs, la plupart contradictoires (1). L'hypothèse du rôle d'un insecte dans la transmission de la maladie a cependant été généralement soutenue ; mais, sur la nature de cet insecte, toutes les opinions ont cours.

On a d'abord incriminé la *punaise* et la *puce*, la première surtout. Tictin (1897), adoptant une opinion courante en Russie, produisit des expériences positives de transmission de la fièvre récurrente à des singes au moyen de punaises récemment nourries sur des malades, non par piqûre, mais par inoculation sous-cutanée du contenu digestif de ces insectes, ou broyage de leurs cadavres au contact de la peau excoriée. Après la 48^e heure, les punaises se montraient inactives. A l'appui de cette

fièvre récurrente en Tripolitaine est due à Tahsim Ibrahim, *Soc. de Pathol. exotique*, séance du 15 juin 1911, p. 369. La maladie y a été reconnue depuis, au cours de la guerre récente, par le Dr Olten, médecin-chef de la mission de la Croix-Rouge allemande au camp turc (communication orale), et par le Dr Sforza dans les régions de la Lybie occupées par les troupes italiennes (*Annali de med. navale*, avril 1912).

(1) TICTIN, *Centralblatt für Bakter.*, XXI, 170. — KARLINSKI, même publication, XXX, 566. — SCHAUDINN, cité par NUTTALL, p. 143. — CHRISTY, *Journ. of Trop. med.*, 1902. — BREINL, KINGHORN et TODD, *Liverp. School of Trop. med.*, XXI, p. 413. — NUTTALL, *Parasitology*, 1908, p. 143. — MACKIE, *Brit. med. Journ.*, 14 décembre 1907, p. 1706 et *Lancet*, 21 septembre 1907, p. 833. — GRAHAM SMITH, ces *Annales*, 1910, p. 374. — BOUSFIELD, 4th *Report of the Wellcome tropical Research Laboratories*, 1911, p. 63. — EDM. SERGENT et H. FOLEY, *loc. cit.* — LEMAIRE, *loc. cit.*

opinion, Karlinski (1902) apporta un fait nouveau, la survie des spirilles chez la punaise durant trente jours après le repas infectant. Mais cette opinion, malgré l'autorité de Schaudinn qui s'y serait rattaché, ne tarda pas à être battue en brèche et tomba devant les résultats négatifs de Christy (1902) et de Breinl, Kinghorn, et Todd (1906), qui ne purent réaliser l'infection d'un homme ou de singes par des piqûres répétées de punaises nourries sur des malades depuis un temps variable (deux à quinze jours). Enfin, Nuttall, expérimentant avec le *duttoni* et l'*obermeieri*, vit que ces spirilles ne survivaient pas plus de sept heures dans le tube digestif des punaises.

Avant nous, le rôle du *pou de corps* avait été soutenu par Mackie (Bombay, 1908), Graham Smith (1909), Bousfield (1911), et dans plusieurs travaux (1910, 1911), par Edmond Sergent et H. Foley.

Les publications des deux premiers observateurs ne nous arrêteront pas longtemps. Les constatations de Mackie sont tellement en contradiction avec les nôtres que, malgré une conclusion de même ordre, nous sommes obligés de les considérer comme inexactes. Pour cet auteur en effet, c'est dans l'estomac du pou que se ferait la multiplication des spirilles; elle aurait son maximum d'activité les premiers jours et cesserait avant le huitième; de ce foyer, les spirilles gagneraient les ovaires, les testicules, les glandes salivaires. Or, il est au contraire d'observation certaine, nos travaux l'ont démontré, que, dès les instants qui suivent le repas infectant, les spirilles ingérés par le pou dégénèrent, pour disparaître en quelques heures, et qu'il ne peut y avoir infection secondaire des sécrétions buccales, puisque la piqûre des poux s'est toujours montrée, même dans les expériences de Mackie, inoffensive. Dans un mémoire ultérieur, le même auteur a publié des observations analogues et tout aussi déconcertantes sur les punaises.

Un seul fait à retenir du travail de Graham Smith, l'infection d'un singe par l'inoculation sous-cutanée d'une soixantaine de poux prélevés sur un malade.

Bousfield, observant la fièvre récurrente à Khartoum, reconnaît que tous les cas relevés dans cette ville sont venus d'Egypte à l'exception d'un seul, celui d'un employé qui manipulait les

lînges des malades ; pour cette raison, il incrimine le pou de préférence à la puce et à la punaise.

Les seuls travaux vraiment importants sur la question sont ceux de nos collègues algériens, Edmond Sergent et Foley. Étudiant une épidémie du Sud-oranais, puis une autre algéroise, placés par conséquent dans des conditions très analogues aux nôtres, ils arrivent, par l'examen scrupuleux des divers facteurs étiologiques, à éliminer la puce, la punaise, les argas et à n'envisager qu'une hypothèse possible, celle du pou. Nous ne croyons pas utile de rappeler ici en détail leurs recherches ; elles ont paru dans ces *Annales*. Rappelons seulement que, bien que ces auteurs aient varié à l'infini les conditions de leurs expériences, jamais ils ne sont parvenus à infecter l'homme ou le singe par piqûres de poux nourris sur des malades (dix essais de l'homme au singe, vingt-neuf de l'homme à l'homme). Les seuls résultats positifs ont été obtenus par l'inoculation sous-cutanée aux singes de poux broyés (dans un premier cas deux poux, ayant piqué le malade cinq et six jours auparavant ; dans le second, dix, dont deux de sept jours, huit de huit) ; par contre, cinq autres essais, tentés dans les mêmes conditions (inoculations sous-cutanées) avec des poux infectés depuis cinquante-trois heures à sept jours ont échoué. Nos recherches expliquent de la façon la plus claire les divergences de ces résultats. Elles donnent également la clef du succès d'une expérience d'infection réalisée par les auteurs sur deux personnes, au moyen de couvertures empruntées à des malades (deux autres tentatives analogues ont échoué). Ajoutons qu'Edmond Sergent et Foley ont obtenu des résultats constamment négatifs en se servant de poux issus d'infectés.

Après ces auteurs, Lemaire, étudiant comme eux la fièvre récurrente d'Alger (1911), n'a pu réaliser l'infection du singe par inoculation sous-cutanée de poux nourris six jours auparavant sur un malade (deux essais, un pou chaque fois), ni celle de l'homme par piqûres (neuf hommes, cent soixante-dix-neuf piqûres de poux infectés depuis deux à onze jours) ; même échec dans des essais pratiqués avec des poux nés d'infectés.

En résumé, les recherches antérieures aux présentes n'avaient apporté aucun fait démonstratif du rôle d'un insecte plutôt que

d'un autre dans la transmission de la fièvre récurrente. Les meilleurs observateurs, placés dans des conditions analogues à celles où nous nous sommes trouvés, avaient bien inculpé le pou, mais ce n'était là qu'une opinion et qui ne paraissait guère admissible en raison de l'innocuité constante des piqûres des poux, quelle que fût l'époque du repas infectant. D'autre part, aucun auteur n'avait eu notion d'une évolution des spirilles chez le pou, fait capital que nous devions démontrer.

Nous devons ajouter, en terminant cet historique, que deux avantages nécessaires firent défaut à nos prédecesseurs et eurent part à leurs échecs : l'emploi de l'ultramicroscope qui rend la recherche des spirilles si rapide et si aisée et dont ils n'ont pas usé; la connaissance des conditions favorables à la conservation et à l'élevage des poux. Cette connaissance, les travaux antérieurs de l'Institut Pasteur de Tunis sur le typhus exanthématique, maladie transmise par les mêmes parasites, nous y avaient particulièrement préparés.

DONNÉES D'ORDRE ÉPIDÉMIOLOGIQUE PERMETTANT DE RECONNAITRE LE RÔLE DU POU

L'opinion d'Edmond Sergent et H. Foley, malgré l'absence d'une démonstration expérimentale, nous avait frappés. Les cas observés par E. Gobert et l'un de nous à Redeyef, semblaient comporter des conclusions analogues. La conviction du rôle du pou dans l'étiologie de la fièvre récurrente s'est imposée à nous par l'étude de la dernière épidémie.

Un des premiers malades atteints, un ouvrier tripolitain des mines du Djebel Ressas (Montagne de Plomb), apporta l'infection dans un *fondouk* de Tunis, dont deux pièces étaient occupées par une colonie de ses compatriotes. Peu de temps après, presque tous ces indigènes étaient contaminés. Nous nous rendîmes sur les lieux et nous fîmes nous-mêmes la recherche des insectes, hôtes du logement: le linge, les effets des malades, leur mobilier rudimentaire avaient été laissés en place, il ne se trouvait aucun animal domestique dans les pièces, celles-ci fermaient hermétiquement et les voisins ne présentèrent pas de cas d'infection. Sol, lambris, toiture, objets, furent immédiatement visités et notre récolte se résuma dans le tableau

suivant : poux de corps et de tête, quantité innombrable, encore que la plupart eussent été emportés par les locataires et retrouvés sur eux, puces deux, punaise une (dans un état de dessiccation extrême), argas, tiques ou autres invertébrés piqueurs aucun ; on pouvait d'autre part éliminer, du fait de la saison, les stomoxes et les moustiques.

Le pou nous apparaissait donc d'emblée comme, de tous les facteurs présumés, au moins le plus répandu. Nous continuâmes nos recherches en même temps que nous établissions le plan de nos expériences. Partout où il nous fut possible de mener une enquête, nos constatations furent identiques. Bientôt l'épidémie s'étendant, nous reconnûmes que son mode de propagation était celui du typhus exanthématique. Cette dernière maladie avait fait, les deux années précédentes à Tunis, de nombreuses victimes ; c'étaient, à la même époque cette année, les mêmes locaux, la même population que nous trouvions frappés, mais de fièvre récurrente cette fois, car, fait étrange et déjà noté, les deux maladies, souvent mêlées, ont parfois une tendance à s'exclure et il n'y eut pas, en 1912, d'épidémie de typhus exanthématique à Tunis : ouvriers des mines, miséreux agglomérés dans des *fondouks* et des *zaouias*, gens de toute espèce vivant dans une promiscuité absolue, tous également malpropres, tous indigènes ; sur cent soixante malades observés à Tunis, il n'y eut, défaillance faite de deux contaminations de laboratoire, que trois cas chez des Européens : un mendiant maltais croupissant avec les Arabes, un mineur italien partageant leur vie, une blanchisseuse. En dehors de cette clientèle ordinaire des mines ou des asiles, deux infirmiers, deux employés de bains, un gardien de prison, la blanchisseuse déjà citée. De même qu'on l'a déjà établi pour le typhus exanthématique, aucune contagion dans les salles où les malades sont isolés et traités, les seuls cas remarqués à l'hôpital frappent le personnel de l'entrée ; comme l'exanthématique, le récurrent n'est plus contagieux une fois privé de ses habits et lavé.

Ainsi, du fait de nos observations et du souvenir de nos lectures, s'ancrait de plus en plus dans notre esprit cette conviction que le pou, et le pou seul, était bien l'agent de transmission de la fièvre récurrente.

Nous entreprîmes donc de recommencer les expériences de

nos prédecesseurs, en nous efforçant d'abord de réaliser cette infection non obtenue par eux, du singe et de l'homme par la piqûre de poux nourris sur des malades.

**INNOCUITÉ POUR LE SINGE ET L'HOMME
DES PIQUURES DE POUX NOURRIS SUR DES MALADES
OU DES SINGES ATTEINTS DE FIÈVRE RÉCURRENTE**

Dans les conditions que nous venons d'exposer, cherchant à réussir des expériences qui avaient échoué entre les mains de savants estimés, ou bien à tirer des conclusions définitives de notre propre échec, nous devions établir nos essais sur une vaste échelle, multiplier le nombre des piqûres, varier à l'infini toutes les conditions du problème. Nous n'y avons pas manqué.

Nous avons dit plus haut qu'un facteur capital de réussite dans de telles expériences est de posséder une bonne technique pour la conservation et l'élevage des poux. Nous nous trouvions bien armés de ce côté par nos recherches antérieures ; nous avons encore perfectionné notre méthode.

Pour conserver des poux vivants pendant un temps suffisamment long (trois à quatre semaines), il importe de les tenir enfermés en chambre humide vers 28 degrés et de les nourrir deux fois par jour sur l'homme. La chambre humide la meilleure peut être réalisée ainsi : un bocal, bouché par un tampon de coton sec et muni à sa partie inférieure d'une couche d'ouate hydrophile mouillée, assez élevé pour contenir des tubes à essais disposés verticalement, suffisamment étroit pour que ces tubes ne tombent pas. Dans ces tubes, fermés également au coton, on introduit un faisceau de petites bandes de papier mousseline entre lesquelles les poux qu'on y déposera viendront se réfugier et où ils pourront pondre. Chaque fois qu'il est utile de prélever les poux pour les nourrir, nous vidons le contenu de ces tubes dans une boîte de Petri et nous prenons soin de ne recueillir les parasites qu'au moyen d'une aiguille courbe, glissée à leur contact, et sur laquelle d'eux-mêmes ils se fixent. L'emploi de pinces blesse les poux ; la mortalité qu'on observe sur ces insectes, lorsqu'ils sont bien nourris, relève uniquement des traumatismes que les manipulations leur font subir ; il est donc nécessaire d'éviter autant que possible ces accidents.

Il faut avoir, d'autre part, grand soin de compter chaque fois les poux sortis du tube afin de ne pas risquer d'en égarer.

Les poux doivent être nourris sur l'homme et deux fois par jour; les singes conviennent infiniment moins bien, les autres animaux pas du tout; des poux affamés piquent facilement une fois le cobaye, mais il meurent pour la plupart à la suite de ce repas anormal.

Les premiers sujets de bonne volonté sur lesquels nous avons nourri nos poux risquaient fort, dans notre opinion, de prendre la spirillose, c'était aussi pour parvenir à ce résultat que nous tentions ces expériences. L'innocuité des piqûres, même répétées, nous ayant été démontrée, nous avons employé, à partir du moment où notre conviction s'est établie, une seule personne très soigneuse pour nourrir nos poux; elle les manipulait, les comptait avec soin et les nourrissait elle-même (voir plus loin *Sujet 5*).

Nous avons donc tenté, pour commencer la transmission de la fièvre récurrente par le moyen des piqûres de poux sur le singe, puis (après notre échec) sur l'homme, être le plus sensible. Nos expériences ont été infiniment plus sévères, plus nombreuses et plus variées que celles de nos prédécesseurs. Comme eux, cependant, nous avons constamment échoué.

Voici le tableau de ces essais :

I. — EXPÉRIENCES SUR LE SINGE.

Quinze essais, pratiqués dans les conditions les plus diverses, c'est-à-dire avec des poux nourris depuis un temps variable sur des hommes ou singes infectés.

La température a été prise, pour chaque animal, deux fois par jour pendant trente jours, et le sang examiné quotidiennement à l'ultramicroscope.

Bonnet chinois 3. — Poux prélevés sur un malade; une séance de piqûres par jour; le 1^{er} jour, 13 piqûres (13 poux); les jours suivants, 10, 8, 8, 6, 4, 3, 1. Total : 83 piqûres réparties sur 8 jours consécutifs.

Bonnets 5 et 6. — Poux nourris 10 à 15 minutes auparavant sur singe infecté (Bonnet 4), 12 piqûres (12 poux).

Bonnets 7 et 8. — Poux nourris sur le même singe, 2 heures et demie auparavant, 15 piqûres (15 poux).

Bonnets 9 et 10. — Poux nourris sur le même singe, 6 heures auparavant. 18 piqûres (18 poux).

Bonnet 11. — Poux nourris sur le même singe, 24 heures auparavant, 50 piqûres (50 poux).

Bonnets 12 et 13. — Poux prélevés sur 2 autres singes très infectés (Bonnets 7 et 8), au moment même où leur tube digestif commençait à se remplir, puis placés sur les deux bonnets en expérience après un intervalle de 5 minutes environ, ils ont pris à nouveau sur eux; 23 et 22 piqûres (au total 45 poux).

Bonnes 14 et 15. — Poux nourris sur les deux mêmes singes. 5 à 6 heures auparavant, 37 et 43 piqûres (au total 80 poux).

Bonnet 16. — Poux nourris sur les mêmes singes, une seule série de piqûres par jour. Les piqûres ont été effectuées 1, 2, 3, 4, 5, 7, et 9 jours après le repas infectant, et leur nombre a atteint 62, 38, 36, 49, 14, 11 et 3. Au total, pour ce singe, 183 piqûres par poux de 1 à 9 jours.

Magot 1. — Poux nourris sur les deux mêmes singes, une seule série de piqûres, par jour. Les piqûres ont été effectuées 1, 2, 3, 4, 5, 6, et 8 jours après le repas infectant, et leur nombre a atteint respectivement 52, 59, 23, 28, 12, 14, 10. Au total, pour ce singe 198 piqûres par poux de 1 à 9 jours.

Les poux mis sur ces deux derniers animaux étaient, au début de l'expérience, au nombre de 104; ils ont été répartis entre eux le premier jour, puis mélangés de façon à multiplier le plus possible le nombre des poux piqueurs sur chaque singe.

Magot 2. — Poux nourris 8 à 17 jours auparavant sur un malade, un seul repas quotidien, nombre des piqûres par jour 36, 35, 29, 25, 23, 18, 17, 15, 14 et 11. Au total, 225 piqûres par poux de 8 à 17 jours. Ces poux provenaient d'un lot utilisé également pour des essais de transmission à l'homme (sujets 1 et 5), leur nombre au début des expériences atteignait 98.

En résumé, si nous laissons de côté le bonnet 3, piqué par des poux dont l'âge d'infection n'a pu être établi, puisqu'ils avaient été recueillis et non placés sur un malade, nous voyons que, de 11 macaques piqués des premières minutes après le repas infectant à la 24^e heure de celui-ci (265 piqûres au total), de 2 piqués du 1^{er} au 9^e jour (381 piqûres pour les deux) et 1 piqué 225 fois par poux infectés de 8 à 17 jours, aucun n'a contracté la spirillose. À l'exception d'un seul (magot 2), ces singes ont été ultérieurement soumis à une épreuve de contrôle par inoculation de sang virulent, tous se sont infectés et plusieurs ont succombé.

Des piqûres répétées par poux, nourris depuis un temps variable sur des malades ou singes infectés, ne transmettent donc aux singes ni maladie, ni immunité.

II. — EXPÉRIENCES SUR L'HOMME.

L'échec de nos tentatives sur les singes devait nous conduire à poursuivre nos expériences sur l'homme.

L'exemple nous en avait été donné par nos prédecesseurs, la maladie, grâce à la merveilleuse découverte d'Ehrlich, peut être jugulée dès les premières heures de son début par une injection de salvarsan, elle n'est donc pas dangereuse; et nous avons commencé par l'un de nous. Cette pratique n'était pas seulement nécessaire pour juger la question, il nous fallait aussi, pour l'ensemble de notre étude, conserver les poux infectés vivants pendant plusieurs semaines, et l'on n'y peut parvenir qu'en les nourrissant régulièrement sur l'homme.

Nos expériences humaines ont porté sur *cinq sujets*. Elles sont demeurées négatives; malgré le nombre colossal des piqûres et l'âge différent d'infection des poux.

Premier sujet. — **377 piqûres par poux nourris sur un homme atteint de spirillose de la 2^e heure après le repas infectant au 7^e jour** (série I); soit, en détail, pour le premier jour 30 et 40 piqûres (2 repas) et pour les jours suivants respectivement 51, 26, 52, 51, 40, 46, 42 piqûres (un seul repas par jour).

Second sujet. — Poux du même lot (série I), **129 piqûres de la 1^{re} heure au 2^e jour** après le repas; soit, en détail, pour chacun des jours d'expérience : 38 et 31 (2 repas), 31, 29 piqûres (un seul repas par jour).

Troisième sujet (série II). — Mélange de poux infectés sur trois malades atteints de spirillose grave. Ces poux piquent deux fois par jour le sujet 3, du 1^{er} au 11^e jour après le repas virulent, puis une seule fois du 12^e au 16^e jour; deux fois à nouveau du 17^e au 20^e, une fois le 21^e jour; soit, en détail et par jour, 222 et 218, 218 et 211, 205 et 200, 192 et 191, 189 et 189, 187 et 185, 176 et 171, 166 et 160, 151 et 146, 140 et 133, 132 et 127, 117 et 104, 99, 68, 61, 61 et 57, 50 et 47, 43 et 35, 29 et 5, 5 piqûres, et au total **4.707 piqûres de poux infectés depuis 1 à 25 jours**.

Quatrième sujet. — Poux du même lot (série II). Ces poux n'ont été mis sur ce sujet que du 12^e au 16^e jour après le repas infectant et seulement une fois par jour; soit en détail et par jour 123, 115, 100, 85, 61 piqûres et au total **484 piqûres par poux infectés depuis 12 à 16 jours**.

Cinquième sujet. — Celui-ci, Habib ben Abdesselem, chaouch de l'Institut Pasteur, seul ou associé aux précédents, a servi à la nourriture des poux de six séries.

SÉRIE I. — Poux nourris sur un homme atteint de fièvre récurrente. Le sujet 5 subit 760 piqûres de ces poux de la première heure au 24^e jour après le repas infectant; soit en détail et par jour 30 et 30 piqûres (2 repas), puis (1 seul repas), 64, 30, 52, 51, 49, 46, 42, 38, 36, 32, 28, 25, 20, 17, 16, 14, 13, enfin (2 repas) 10 et 10, 9 et 9, 8 et 8, 7 et 6, 6 et 6 piqûres.

SÉRIE III. — Poux nourris sur un singe très infecté. Le sujet subit 1.095 piqûres de poux du 1^{er} jour après le repas au 9^e, soit en détail et par jour 111 (1 repas), puis (2 repas) 90 et 89, 77 et 77, 75 et 74, 62 et 58, 54 et 54, 52 et 50, 50 et 49, 48 et 25 piqûres.

SÉRIE IV. — Poux nourris sur un singe très infecté (Bonnet 15). Le sujet subit 1.214 piqûres de ces poux du 1^{er} au 14^e jour après le repas infectant, soit en détail et par jour 93 (1 repas), puis (2 repas) 84 et 64, 64 et 62, 61 et

60, 60 et 59, 59 et 58, 57 et 56, 55 et 54, 52 et 51, 40 et 25, 25 et 25, 25 et 24, enfin (1 seul repas), 2 piqûres.

SÉRIE V. — Poux nourris sur un singe très infecté (magot 4). Le sujet subit 939 piqûres de ces poux, du 1^{er} au 14^e jour après le repas infectant, soit en détail et par jour 50 (1 repas) 50 et 50, 50 et 50, 49 et 48, 46 et 44, 41 et 41, 41 39, 37 et 36, 35 et 36, 35 et 32, 30 et 29, 25 et 23, 21 et 12, 19 et 18, enfin (1 repas) 13 piqûres.

SÉRIE VI. — Poux nourris sur un singe très infecté (Rhésus 1). Le sujet subit 1.223 piqûres de ces poux du 1^{er} au 17^e jour après le repas infectant, soit en détail et par jour (2 repas) 98 et 96, 85 et 84, 68 et 66, 66 et 63, 57 et 55, 49 et 48, 41 et 41, 40 et 38, 24 et 23, 21 et 21, 20 et 19, 17 et 15, 13 et 11, 9 et 8, 7 et 7, 6 et 5, enfin (1 repas), 2 piqûres.

SÉRIE VII. — Poux nourris sur un singe très infecté (Bonnet 21). Le sujet subit 1.282 piqûres de ces poux, du 1^{er} au 21^e jour après le repas infectant, soit en détail et par jour (2 repas), 53 et 50, 48 et 47, 47 et 45, 43 et 43, 42 et 24, 42 et 41, 40 et 40, 39 et 38, 38 et 38, 35 et 34, 30 et 30, 27 et 27, 25 et 23, 21 et 20, 20 et 19, 17 et 16, 15 et 14, 13 et 12, 10 et 8 et enfin (1 repas) 7 piqûres.

Soit, au total, pour ce sujet, **6.515 piqûres par poux**, appartenant à VI séries de la 1^{re} heure au 21^e jour après le repas infectant sur l'homme ou le singe.

Ces cinq observations, par le nombre colossal des contaminations et les conditions variées de celles-ci, prouvent, d'une façon absolue et définitive, l'immunité de la piqûre des poux nourris de sang virulent.

OPPOSITION ENTRE LES RÉSULTATS DE L'OBSERVATION ÉPIDÉMIOLOGIQUE ET LES ÉCHECS DE TRANSMISSION EXPÉRIMENTALE PAR PIQUURES DE POUX. POSITION DU PROBLÈME

L'évidente impossibilité où nous nous sommes trouvés, après nos prédecesseurs et à la suite d'expériences infiniment plus sévères que les leurs, de transmettre la fièvre récurrente par l'intermédiaire de poux nourris sur des malades ou singes infectés, n'a pas prévalu un instant dans notre esprit sur la conviction où nous avait conduits l'observation des épidémies récurrentes tunisiennes.

Nous avons pensé qu'il ne pouvait y avoir, entre ces deux faits, de contradiction qu'apparente, que le pou était sans contestation le seul agent possible de propagation de la maladie et qu'il fallait bien, puisque sa piqûre était inoffensive, qu'il transmit la spirillose par un autre mécanisme. Aussi, sans nous rebouter, avons-nous cherché celui-ci.

Nous nous sommes demandé tout d'abord ce que devenaient dans l'organisme du pou les spirilles ingérés.

**OBSERVATION DES POUX NOURRIS DE SANG SPIRILLAIRE
CONSTATATIONS CAPITALES :
DISPARITION RAPIDE, PUIS RÉAPPARITION LOINTAINE
DES SPIRILLES**

L'ultramicroscope est un instrument nécessaire pour des constatations d'un tel genre; il permet des examens rapides, répétés et sûrs. Avec la technique ancienne (recherche des spirilles sur lames après coloration), notre travail eût été pénible et plusieurs de nos investigations incertaines.

Nos recherches ont porté sur sept séries de poux, nourris sur l'homme malade ou le singe infecté. Dans chaque série et suivant les besoins, nous prélevions, à des heures et jours variables, un certain nombre de poux que nous examinions, après broyage de leurs corps, à l'ultramicroscope. Plus tard, le résultat brutal acquis, nous avons pratiqué des dissections minutieuses sur la platine d'un microscope binoculaire, afin de déterminer le siège exact des spirilles.

Notre première constatation date du 29 avril. Des poux de la première série, examinés les 3^e, 5^e, 6^e, 7^e et 9^e jours après le repas infectant (un pou par jour, sauf dans le septième, deux), ne nous avaient rien montré, lorsque, continuant nos recherches, le 12^e jour, sur deux poux examinés, nous en trouvâmes un gorgé de spirilles fins et extrêmement agiles; même constatation les 15^e et 19^e jours, résultats négatifs au contraire les 13^e, 20^e et 24^e (un seul pou examiné par jour, sauf le 24^e jour, quatre). Nous étions alors trop préoccupés de conserver les poux de ce lot vivants et de les utiliser dans nos essais de transmission de la fièvre récurrente par leurs piqûres pour pouvoir en sacrifier plus que quelques unités.

L'importance du fait n'en était pas moins décisive. Puisque les spirilles cultivaient chez le pou, le rôle de celui-ci dans la transmission de la maladie s'affirmait, quel qu'en fût le mécanisme.

Il devenait dès lors nécessaire, avant toute autre recherche, d'étudier l'infection expérimentale chez le pou, de façon à déterminer les conditions de cette infection, le moment de la disparition des spirilles, la date de leur réapparition, la pro-

portion des poux parasités, les organes envahis, etc. Pour y parvenir, nous avons infecté plusieurs séries de poux sur des hommes ou singes spirillaires et nous les avons nourris ensuite pendant quelques semaines sur l'homme sain ; nous sacrifions plusieurs de ces poux à des dates variables après le repas virulent et nous les examinions à l'ultramicroscope.

Sans entrer dans des détails qui seraient oiseux, et sans distinguer ici entre les diverses séries, voici quels ont été les résultats de nos premières observations.

Détachés de l'homme ou du singe malades, écrasés et examinés aussitôt à l'ultramicroscope, les poux se montrent tous remplis de spirilles agiles ; la proportion de ceux-ci par rapport aux globules rouges est exactement celle qu'on observe dans le sang circulant. Dans ces expériences, nous n'avons employé que des sujets ou singes très infectés et nous avons laissé les poux se gorger de sang.

Il suffit d'attendre quelques minutes pour constater chez le pou un ralentissement des mouvements des spirilles. Après une à deux heures déjà, la mobilité de ceux-ci devient nulle, et les parasites, raides et figés, commencent à dégénérer. Bientôt, ils disparaissent. Vers la cinquième ou sixième heure, on n'en distingue que quelques rares individus méconnaissables. Après un jour, des examens répétés n'en montrent plus. Mêmes résultats négatifs les autres jours, aucune forme suspecte : des bactéries assez nombreuses se voient cependant dans le contenu digestif, *l'herpetomonas* y est également de plus en plus fréquent, en raison de la facilité de contamination dans nos tubes des poux indemnes par les crottes de poux qui hébergent déjà ce parasite ; les insectes mâles écrasés présentent des spermatozoïdes de dimensions géantes et mobiles, dans lesquels un de nos prédecesseurs semble avoir fâcheusement reconnu des spirilles.

Cependant, malgré cette disparition évidente, les spirilles persistent sous une forme inconnue et invisible, car, en continuant les observations un temps plus long, *on les voit reparaître* au 12^e jour dans la seule série d'expériences dont nous ayons encore parlé.

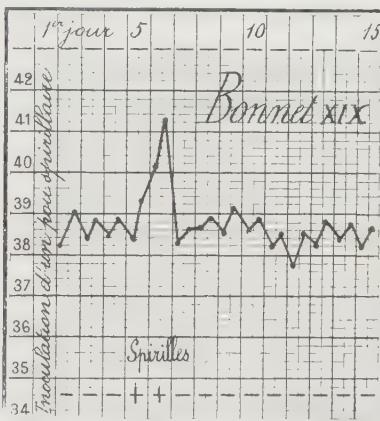
Le nombre des nouveaux spirilles est généralement considé-

rable (dix à vingt mille par poux, autant qu'une estimation approximative a pu en être faite), leurs mouvements très rapides, leur aspect typique; ils sont d'abord plus minces et moins longs que ceux du sang, puis ils leur deviennent identiques. Si ces spirilles sont bien ceux de la fièvre récurrente, ils doivent être virulents. Leur inoculation au singe s'imposait; nous l'avons aussitôt pratiquée.

VIRULENCE DES SPIRILLES RÉAPPARUS CHEZ LES POUX

Ces spirilles sont virulents.

Le Bonnet chinois XIX, inoculé dans la cavité péritonéale avec le produit de broyage en eau physiologique d'un pou reconnu spirillaire au 15^e jour



COURBE 1.

du repas virulent (série II), a contracté l'infection après une incubation de 4 jours. Nous donnons ci-dessus la courbe de ce singe (*courbe 1*); elle porte sur sa partie inférieure les résultats des examens à l'ultramicroscope. La fièvre a duré 2 jours, pendant lesquels la présence des spirilles a été notée. Ils étaient peu abondants le 1^{er} jour (2 examens) et en assez grand nombre le second; la crise est venue rapidement; il n'y a pas eu de rechute.

CONDITIONS DE L'INFECTION SPIRILLAIRE CHEZ LE POU

Des examens à dates fixes des poux de nos sept séries nous ont permis de déterminer avec exactitude les conditions de l'infection spirillaire chez cet insecte.

Voici d'abord le détail de nos constatations.

SÉRIE I. — Poux infectés par un seul repas sur un homme malade. Examens négatifs les 3^e, 5^e, 6^e, 7^e, 9^e, 13^e, 20^e, 24^e jours après le repas infectant, positif les 12^e, 15^e et 19^e jours. Ces divers examens ont porté sur 1 à 2 poux chaque fois ; sauf le dernier (24^e jour) où 6 poux ont été examinés.

SÉRIE II. — Poux infectés par 3 repas sur 3 malades différents. Examens négatifs les 1^{er}, 2^o, 3^e, 6^e, 7^e, 8^e, 10^e, 13^e, 17^e, 19^e et 20^e jours après le repas infectant, positifs les 11^e, 14^e, 16^e jours. Ces examens ont porté sur 4 poux chaque fois, sauf les 13^e et 14^e jours, où 8 poux ont été examinés à l'ultramicroscope et le 20^e jour, 24 inoculés dans la cavité péritonéale du Bonnet XX. 2 poux spirillaires ont été trouvés le 11^e jour, un seulement les 13^e et 14^e.

Le Bonnet XX n'a présenté ni température, ni spirilles dans son sang : éprouvé un mois plus tard par l'inoculation de sang virulent d'un singe (Bonnet XXI), il a contracté la spirillose ; les poux qui lui avaient été inoculés ne contenaient donc pas de spirilles.

SÉRIE III. — Poux nourris une seule fois sur un singe en pleine infection (Bonnet V). Examens négatifs les 1^{er}, 2^o, 4^e jours après le repas virulent (20 poux examinés le 1^{er} jour, 10 seulement chacune des deux autres fois), positifs les 8^e (2 poux spirillaires sur 5 examinés) et 9^e jour (6 sur 46). De ces poux spirillaires du 9^e jour, deux se sont montrés virulents pour l'homme (voir plus bas *sujets 2 et 6*).

SÉRIE IV. — Poux nourris une seule fois sur un singe atteint d'infection intense et mortelle (Bonnet XV). Examens négatifs (10 sur 10) 24 heures après le repas infectant, positifs les 9^e (4 fois sur 48) et 12^e jours (3 fois sur 23).

SÉRIE V. — Poux nourris 3 fois sur un singe atteint de spirillose intense et mortelle (Magot 1). Examen de 13 poux du 14^e jour, un seul infecté.

SÉRIE VI. — Poux nourris 2 fois sur un singe atteint de spirillose intense et mortelle (Rhesus 1). Examens positifs aux 10^e jour (1 sur 1), 14^e (1 sur 1) et 17^e (1 sur 2).

SÉRIE VII. — Poux nourris 2 fois sur un singe atteint d'infection intense et mortelle (Bonnet XXI). Examens positifs les 17^e (1 sur 1) et 18^e (1 sur 1) jours ; négatifs le 21^e jour (7 poux examinés).

L'examen de ce tableau va nous permettre de fixer quelques points intéressants :

A. — DATES EXTRÊMES DE RÉAPPARITION ET DE DISPARITION DÉFINITIVE DES SPIRILLES CHEZ LE POU.

La date la plus précoce de réapparition des spirilles, dans nos expériences, a été le 8^e jour (série III) ; nous n'avons pas noté leur persistance après le 19^e (série I). Vingt-quatre poux de 20 jours, inoculés au Bonnet XX, ne l'ont ni infecté, ni immunisé.

Rappelons que, dans les expériences anciennes d'Edm. Sergent et H. Foley, 2 singes avaient pu être infectés avec succès ; l'un par l'inoculation sous-cutanée de 2 poux ayant piqué un récurrent 5 et 6 jours auparavant, l'autre par une inoculation semblable de 10 poux nourris sur un malade depuis 7 à 8 jours. Le premier de ces résultats semble indiquer que la réap-

parition des spirilles (ou leur virulence à un stade précédent de leur évolution) peut se faire parfois avant le 8^e jour ; la seconde confirme simplement nos observations.

B. — PROPORTION TOTALE DES POUX INFECTÉS.

Elle est variable. Le nombre des repas infectants (1 à 3), l'intensité de l'infection (nombre des spirilles dans le sang), d'autres causes encore, présumables ou mal déterminées, interviennent à coup sûr. Si nous résumons les résultats de nos observations, en ne tenant compte que des poux examinés du 8^e au 19^e jour, nous obtenons les chiffres suivants : I^e série, poux infectés 3 sur 6; II^e série, 5 sur 48; III^e série, 8 sur 54; IV^e série, 7 sur 44; V^e série, 4 sur 43; VI^e série, 3 sur 4; VII^e série, 2 sur 2.

Soit, comme chiffres extrêmes 7,69 p. 100 et 100 p. 100 et, au total, 29 sur 165, c'est-à-dire 17,57 p. 100.

Cette proportion, appliquée au cas du *Sujet 5* qui a subi sans dommage 6.315 piqûres par poux nourris sur des malades ou singes (voir plus haut), montre que, sur les 6.315 piqûres, 4.918 ayant eu lieu du 8^e au 19^e jour, 336 piqûres environ ont été réalisées par des poux gorgés de spirilles et par conséquent virulents.

C. — PROPORTION SUIVANT LE SEXE.

Le sexe a été déterminé pour 60 poux des séries IV à VII : 39 mâles ont donné 4 infectés, c'est-à-dire 10,25 p. 100; 21 femelles 9, c'est-à-dire 42,85 p. 100; soit *4 fois plus de femelles infectées que de mâles*. Dans chaque série, il y a eu prédominance de l'infection chez les femelles.

D. — PROPORTION SUIVANT L'ESPÈCE.

Le nombre total des poux de tête, utilisés dans nos expériences, ayant été du dixième environ du total et deux reconnus infectés (deux femelles, séries III et VII), *la proportion semble la même pour le pou du corps et celui de la tête*.

E. — SIÈGE DES SPIRILLES CHEZ LES POUX INFECTÉS.

Des dissections minutieuses, pratiquées sur 8 poux infectés (7 femelles, dont une de tête, 1 mâle), nous ont montré la *localisation exclusive des spirilles dans la cavité lacunaire*; les œufs,

extraits du corps et lavés avec soin (3 observations), n'en ont jamais présenté dans leur intérieur.

F. — INNOCUITÉ DES CROTTEES DES POUX INFECTÉS.

Le contenu du tube digestif des poux infectés ne nous a jamais montré de spirilles à l'ultramicroscope; le dépôt des crottes sur la peau humaine excoriée (*Sujets III et IV*) n'a donné aucun résultat.

Le *Bonnel chinois XXI*, inoculé sous la peau, pendant 5 jours de suite, avec les crottes des poux de la série II, recueillies à partir du 12^e jour après le repas infectant (les spirilles ont apparu chez les poux de cette série le 11^e jour et leur présence y a été constatée jusqu'au 18^e), n'a pas présenté d'infection. Chaque inoculation détermine une élévation brusque et rapide de la température (jusqu'à 40°); l'animal a maigri fortement; mais, dès le lendemain de la dernière inoculation, la température est redevenue normale et nous n'avons jamais noté la présence de spirilles dans le sang. En outre, ce traitement ne lui a pas donné l'immunité; inoculé ultérieurement avec le sang d'un singe, cet animal a pris la maladie et a même présenté une rechute grave.

G. — ABSENCE DES SPIRILLES DES CADAVRES DE POUX.

Plusieurs des poux reconnus spirillaires étaient mourants au moment de notre examen, c'est pour cette raison même que nous les avions choisis de préférence, afin d'épargner le plus possible notre élevage. Nous ne saurions conclure de cette constatation que l'infection chez le pou revête pour cet insecte un caractère pathogène; cela est possible cependant.

D'autre part, jamais un cadavre *même frais* (c'est-à-dire mou) ne nous a montré de spirilles; ce qui tendrait à prouver, le nombre total de ces examens ayant atteint une trentaine, que les spirilles disparaissent rapidement du corps des poux infectés.

MÉCANISME DE LA TRANSMISSION DE LA FIÈVRE RÉCURRENTE PAR LES POUX

Notre étude montre donc que, chez le pou, les spirilles, réapparus vers le 8^e jour, demeurent renfermés dans la cavité lacunaire jusqu'au 19^e jour environ et qu'ils n'ont pendant tout ce temps, au bout duquel ils semblent bien définitivement disparaître, aucune voie d'excrétion, aucun contact possible avec l'extérieur. La mort du pou entraîne rapidement leur

mort propre. Il faut donc, pour que la transmission de la fièvre récurrente s'effectue et que l'insecte joue son rôle de vecteur, prouvé par l'observation épidémiologique, que le pou soit blessé vivant et que le liquide lacunaire, seul élément virulent, puisqu'il est l'habitat exclusif des spirilles, vienne au contact d'une écorchure de la peau.

Cet accident a toutes chances de se réaliser, il est banal chez les porteurs de poux, et c'est pourquoi l'infection se propage facilement dans les milieux parasités. Tout individu piqué par un pou éprouve des démangeaisons et se gratte; dans ce geste, il excorie sa peau, écrase des poux et contamine ses ongles. La moindre écorchure cutanée peut servir d'entrée aux spirilles, le contact des doigts souillés sur la conjonctive y suffit aussi. Les deux expériences suivantes, pratiquées sur des personnes de bonne volonté, dont l'un de nous, le prouvent.

OBSERVATION I. — *Transmission de la fièvre récurrente par dépôt du produit de broyage d'un pou spirillaire sur la peau excoriée.*

Un homme reçoit sur la peau légèrement excoriée le produit de broyage de 2 poux, nourris 9 jours auparavant sur un singe infecté (Série III), et que l'examen ultramicroscopique nous a montrés gorgés de spirilles fins et agiles. 5 jours après, il contracte la spirillose.

OBSERVATION II. — *Transmission de la fièvre récurrente par dépôt du produit de broyage d'un pou spirillaire sur la conjonctive indemne.*

Un second sujet reçoit sur la conjonctive indemne une goutte du produit de broyage, dilué dans l'eau physiologique, de 2 poux de la même série et de même âge (et dont l'un est un pou de la tête); il s'infecte après 7 jours.

Dans les 2 cas, la maladie a été jugulée, dès l'apparition des premiers spirilles, par une injection de Salvarsan; nous ne donnons pas ici les courbes thermiques, l'élévation de la température n'ayant duré qu'un jour chez les 2 malades.

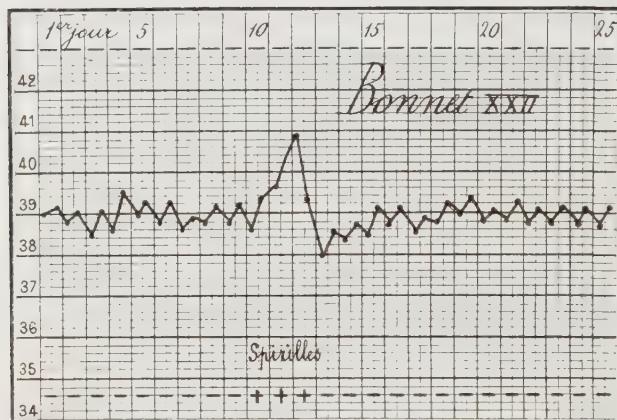
Ces expériences montrent par quel mécanisme le pou inocule, à l'homme qui l'héberge, la fièvre récurrente. Mais cette voie est-elle la seule et n'y a-t-il pas, chez le pou infecté, transmission héréditaire?

Un tel fait expliquerait, d'autre part, comment le virus se conserve dans la nature. Nous avons tenté plusieurs expériences afin d'éclairer ce problème.

TRANSMISSION HÉRÉDITAIRE DE L'INFECTION CHEZ LE POU

La première de nos expériences a donné un résultat positif; deux autres, réalisées dans des conditions cependant plus rigoureuses, ont échoué.

PREMIÈRE EXPÉRIENCE. — Des œufs de poux de la série II sont recueillis chaque jour, à partir du 12^e jusqu'au 20^e après le repas infectieux (dans cette série, nous le rappelons, les premiers poux spirillaires ont été observés le 11^e jour, le dernier le 18^e); on met ces œufs à incuber en chambre humide à 28 degrés, les éclosions commencent au 7^e jour. Ce même jour, on récolte



COURBE 2.

5 jeunes poux et 20 œufs et on les inocule après broyage dans la cavité péritonéale du *Bonnet XXII*; même opération est répétée le lendemain avec 8 jeunes et deux jours après avec 6. Le singe s'est infecté 10 jours après la première inoculation; l'élévation de la température a duré 3 jours pendant lesquels la présence de spirilles a été notée même le premier jour, nombreux le second, rares le troisième; il n'y a pas eu de rechute (Cf. la courbe 2 ci-jointe).

DEUXIÈME ET TROISIÈME EXPÉRIENCES. — Nous les résumerons en quelques lignes seulement, vu leur caractère négatif :

Le *Rhesus III* et le *Chimpanzé I* ont reçu sous la peau, sans résultat, l'un 120, l'autre 75 poux nés d'infectés (Série V et VI pour l'un, VII pour l'autre, où une proportion notable de poux spirillaires avaient été rencontrés). Les œufs avaient été recueillis et mis à incuber en chambre humide à partir du 6^e jour (série V), 4^{er} (série VI), 7^e (série VII), après le repas infectant. Les jeunes poux ont été inoculés au *rhesus* en 3 séances, à 3 jours d'intervalle (40 chaque fois), à partir du 5^e jour des éclosions et au Chimpanzé en 3 séances également à 2 jours d'intervalle (25 chaque fois) à partir du 12^e jour.

En outre, 3 personnes ont subi respectivement et sans inconvénients 1.580, 1.186 et 2.828 piqûres par jeunes poux des mêmes lots. Ces dernières expériences avaient été instituées en vue de rechercher si la piqûre des poux de 2^e génération, au contraire de celle des poux nourris sur le malade, ne serait pas virulente.

L'infection spirillaire est donc possible chez le pou, mais elle ne paraît pas de règle et nous ignorons, lorsqu'elle se réalise, par quel mécanisme le pou, né d'infectés, peut transmettre la spirillose à l'homme.

CONSERVATION DU VIRUS DANS LA NATURE EXPÉRIENCES NÉGATIVES AVEC "ORNITHODORUS SAVIGNYI"

Les faits que nous venons d'exposer montrent que les spirilles ingérés par le pou, devenus d'abord méconnaissables, puis réapparus vers le 8^e jour du repas infestant, ne restent vivants et virulents, chez l'insecte qui les porte, que pendant dix à douze jours. Ce n'est donc pas par le moyen des poux infectés de première génération que semble pouvoir se conserver le virus dans la nature. L'infection héréditaire chez le pou, démontrée dans une de nos expériences et bien qu'inconstante, réalise une première voie de conservation possible. Mais est-ce la seule ? Nous avouons que nous n'en sommes point absolument convaincus. Cette explication ne nous rend pas en effet assez clairement compte d'un fait sur lequel nous avons déjà insisté, l'origine tripolitaine des épidémies de fièvre récurrente observées dans la Régence. On peut admettre, il est vrai, l'intervention d'un facteur météorologique, comme la chaleur, venant modifier les conditions de vie des poux et de vitalité des spirochètes chez eux ou dans leur descendance. La spécificité très rigoureuse des spirilloses pour une même espèce ne semble point indiquer qu'une autre vertébré que l'homme puisse jouer le rôle de réservoir de virus; la chauve-souris, à laquelle nous avions pensé, un rongeur spécial du Sud-tunisien, le gondi, montrent bien des spirilles, à la suite d'une inoculation de sang virulent; mais, chez eux, les parasites ne persistent pas plus de quelques heures et les passages de chauve-souris ou de gondi à gondi échouent.

Nous avons recherché s'il ne se trouvait pas, aux limites du désert, un invertébré capable de transmettre lui aussi la maladie

et qui jouerait le rôle de conservateur de virus dans cette zone, le pou en étant, pour nos régions, le propagateur. On sait qu'un acarien, *Ornithodoros mouhata*, est l'agent de transmission d'une autre spirillose humaine, la fièvre des tiques. La découverte, faite dans le Sud-tunisien par notre collaborateur A. Weiss, d'un invertébré voisin *Ornithodoros Savignyi*, nous a fait penser un moment que celui-ci pouvait jouer dans les régions des oasis le rôle acquis à son congénère dans le centre du continent africain. Grâce à la complaisance de M. Weiss, nous avons pu nous procurer de nombreux échantillons d'*Ornithodoros Savignyi*, capturés à la frontière orientale de la Régence, au voisinage de plusieurs campements tripolitains.

Nous avons fait piquer par ces acariens trois singes : 1 *Magot* (81 piqûres), 1 *Bonnet chinois* (92), 1 *Rhesus* (65); en outre, le lendemain, 4 cent. cubes du liquide très trouble, obtenu par broyage de ces tiques dans l'eau physiologique, ont été inoculés à ces mêmes animaux. Aucun d'eux n'a montré d'élévation de température à la suite, ni présence de spirilles dans le sang.

D'autre part, avec 36 *Ornithodoros*, nourris sur le *Bonnet chinois XXI* très infecté, nous avons, 25 à 30 jours après, fait piquer 1 *Magot*; et le produit de broyage de ces acariens a été inoculé en partie à un *Bonnet chinois*. Ces deux animaux sont demeurés indemnes.

D'autres essais d'infection moins sévères avaient été tentés; nous jugeons inutile d'en donner le détail, puisque, des expériences précédentes, cette conclusion paraît claire qu'*Ornithodoros Savignyi* est incapable de transmettre la fièvre récurrente. Balfour était arrivé à une même conclusion.

Force nous est donc de conclure, au moins jusqu'à nouvel ordre, et malgré nos scrupules exprimés, que *la conservation du virus spirillaire dans la nature semble être assurée par la seule infection héréditaire du pou*.

CONCLUSIONS

L'étude de la fièvre récurrente de l'Afrique mineure (Tunisie, Algérie) montre que ses épidémies suivent les mêmes lois que celles du typhus exanthématique. Comme agent de transmission possible, de même que dans cette dernière maladie, un seul facteur constant, le pou.

Suspecté par plusieurs observateurs, en particulier par nos camarades algériens Edmond Sargent et H. Foley, le rôle du pou ne semblait pas recevable en raison de l'innocuité des piqûres des poux nourris sur l'homme ou le singe malades.

Nos expériences ont confirmé cette donnée. Portées même à

un chiffre colossal (6.545 piqûres dans une expérience), les piqûres des poux infectés demeurent inoffensives pour le singe et pour l'homme.

Nous avons constaté et suivi, les premiers, la rapide disparition des spirilles de l'organisme du pou. Puis, une observation plus prolongée nous a montré que cette disparition n'était qu'apparente, car après un délai de huit jours nous les avons vus reparaître. Ils persistent ensuite pendant une douzaine de jours, pour disparaître alors définitivement.

Ces nouveaux spirilles sont virulents pour l'homme et le singe. Ils sont localisés à la cavité lacunaire et n'envahissent point l'appareil buccal, ses dépendances ou le tube digestif. Sans communication avec l'extérieur, tant que le pou demeure vivant, ils périssent aussitôt la mort de celui-ci. C'est par écrasement des poux qu'il porte et par excoriation de la peau au moyen de ses ongles souillés du liquide lacunaire ou dépôt de celui-ci sur la conjonctive, que l'homme s'inocule la fièvre récurrente. Nous avons réalisé ces expériences. Le pou de la tête agit comme celui du corps.

L'infection, chez l'insecte, est dans certains cas héréditaire ; il semble que ce soit par ce moyen que le virus se conserve dans la nature. Un acarien voisin de celui qui transmet et conserve la fièvre des tiques *Ornithodoros Savignyi*, hôte ordinaire de la Tripolitaine, d'où proviennent les épidémies de fièvre récurrente de la Régence, s'est montré, dans nos expériences, incapable d'inoculer au singe le virus tunisien.

Le pou est donc l'agent de transmission de la fièvre récurrente, comme il est celui du typhus exanthématique, et les deux maladies sont justiciables d'une même prophylaxie.

Ces conclusions, tirées de l'étude de la fièvre récurrente nord-africaine, sont selon toute vraisemblance applicables à l'étiologie des spirilloses d'Europe et d'Amérique ; il devient particulièrement aisément vérifiable (1).

(1) Des expériences, réalisées par nous postérieurement à la date de ce mémoire et dont les résultats ont été communiqués à la séance du 12 février de la Société de Pathologie exotique, montrent que le pou ne joue aucun rôle dans la transmission des tiques du centre de l'Afrique.

ÉTUDES SUR LA RICINE (1)

I. — PRÉPARATION DE SÉRUMS ANTITOXIQUES; LEUR ACTIVITE

par CH. TRUCHE.

Avec la ricine, préparée par notre ami Alilaire, nous avons entrepris l'immunisation d'une chèvre et d'un bouc. Il nous a paru intéressant de faire connaître, dans ses grandes lignes, l'*histoire de ces deux immunisations* et de mentionner, brièvement, les résultats obtenus quant au *pouvoir antitoxique des sérums*.

IMMUNISATION DES ANIMAUX.

Nous avons employé, exclusivement, la voie sous-cutanée. Voici le résumé du traitement suivi pour les deux animaux :

CHÈVRE. — Déjà immunisée, jadis, par M. Danysz. On commence avec 1 centigramme que l'on administre tous les quinze jours. Du 7 août 1908 au 11 janvier 1909, la chèvre reçoit 20 centigrammes. On suspend, pendant une première gestation (mise-bas le 11 mars 1909; à ce moment, le sérum est très peu actif). Du 6 avril 1909 au 21 décembre 1909, on injecte 250 centigrammes (injections tous les quinze jours; on arrive à faire supporter, en une fois, 40 centigrammes); l'animal réagit par des œdèmes plus ou moins étendus, sans altération de l'état général. *Saignée le 11 octobre 1909.* On suspend, de nouveau, pendant une seconde gestation (mise bas le 13 avril 1910). Du 20 avril 1910 au 11 juillet 1910, on administre 186 centigrammes; une des injections détermine la formation d'un abcès bénin à bacilles de Preisz-Nocard. *Saignée le 23 juin 1910.* Du 11 octobre 1910 au 11 juillet 1911, on injecte 50 centigrammes tous les mois (œdèmes peu marqués); l'animal reçoit en tout, pendant cette période, 450 centigrammes. Du 3 octobre 1911 au 2 mars 1912, on administre encore 50 centigrammes tous les mois (œdèmes peu marqués); la chèvre reçoit en tout, pendant cette période, 225 centigrammes. *Saignée le 12 mars 1912.* On cesse l'immunisation; l'animal a reçu, depuis le début, 11 gr. 30.

Bouc. — Né, le 11 mars 1909, de la chèvre précédente et d'un bouc neuf. A l'âge de deux jours, résiste à l'intoxication ricinique. (Voir notre travail, avec Alilaire.

(1) Ces études, toujours en cours, ont été commencées il y a un certain temps. Dans ces *Annales*, nous avons montré, avec Truche, combien était aisée la conservation des solutions riciniques. Truche et Alilaire ont indiqué, dans ces *Annales* également, les moyens de préparer une ricine très active et publié des observations d'immunité héréditaire vis-à-vis de cette toxine. — M. NICOLLE.

Ces *Annales*, février 1911. Il s'agit du chevreaux de 2.970 grammes, mentionné le premier sur le tableau d'ensemble.) On commence l'immunisation le 22 juin 1909, par deux injections de 4 milligrammes. Du 20 octobre 1909 au 11 septembre 1910, on administre 480 centigrammes (injections tous les quinze jours : on monte, progressivement, de 4 milligrammes à 50 centigrammes); l'animal réagit par des œdèmes habituellement modérés; l'état général demeure excellent. *Saignée le 23 juin 1910.* Du 11 octobre 1910 au 17 juillet 1911, on injecte 500 centigrammes (50 centigrammes chaque mois); l'animal n'offre que des œdèmes modérés. Du 3 octobre 1911 au 2 mars 1912, on injecte 225 centigrammes (encore 50 centigrammes chaque mois); toujours peu de réaction locale. *Saignée le 12 mars 1912.* On cesse l'immunisation : le bouc a reçu, depuis le début, 12 gr. 03.

Nous avons donc réussi, sans peine, à faire supporter des doses considérables de ricine à nos deux animaux. L'abcès, présenté par la chèvre, constitue un nouvel exemple de ces infections si souvent observées quand on injecte aux animaux des microbes vivants, des microbes morts, des toxines ou même des composés chimiquement définis et dues aux « germes de sortie ». (Voir, à ce sujet, les divers travaux de M. M. Nicolle et de ses collaborateurs.)

POUVOIR ANTITOXIQUE DES SÉRUMS.

Nous avons recherché l'influence des sérum des diverses saignées sur une solution glycérinée de ricine qui n'a montré, depuis 4 ans, aucun fléchissement. Une goutte de cette solution représente 500 doses mortelles pour la souris de 20 grammes et 20 doses mortelles pour le cobaye de 500 grammes; c'est-à-dire que 10⁻⁴ goutte (1/10.000 de goutte) tue 1 gramme de l'une ou l'autre espèce animale (dans les muscles ou sous la peau). Voici, d'ailleurs, quelques chiffres concernant la *souris* (dont nous parlerons exclusivement dans ce travail) :

- 1 goutte tue en 45 heures.
- 8.10⁻¹ à 10⁻¹ goutte . . tue en moins d'un jour.
- 8.10⁻² à 10⁻² goutte . . tue en 1 jour à 1 jour et demi.
- 8.10⁻³ à 2.10⁻³ goutte . . tue en 1 jour et demi à 3 jours.
- 10⁻³ goutte détermine un empâtement local, avec ou sans escharre.

Le sérum a toujours été titré avec une goutte de solution toxique. On a déterminé son activité par mélange, préventivement et simultanément. (Le sérum normal de chèvre est totalement inefficace.)

Nous allons étudier, tour à tour, le pouvoir antitoxique du sérum de la chèvre et de celui du bouc, lors des diverses saignées.

SÉRUM DE LA CHÈVRE. — *Saignée du 23 juin 1910* (l'animal avait reçu, alors, 3 gr. 7 de ricine) :

Sérum par mélange (1/2 heure de contact à la température ordinaire; injection dans les muscles).

Avec $2 \cdot 10^{-1}$ cent. cube de sérum. Aucune réaction.

Avec 10^{-1} cent. cube de sérum. Mort en 5 jours environ (empâtement, eschare).

Avec $8 \cdot 10^{-2}$ cent. cube de sérum. Mort en 4 jours environ (empâtement).

Avec $6 \cdot 10^{-2}$ cent. cube de sérum. Mort en 1 jour et demi (empâtement).

Avec $4 \cdot 10^{-2}$ cent. cube de sérum. Mort sans aucun retard.

Sérum préventif (sérum la veille sous la peau; ricine le lendemain dans les muscles — toujours 1 goutte).

Avec $8 \cdot 10^{-1}$ cent. cube de sérum. Aucune réaction.

Avec $6 \cdot 10^{-1}$ cent. cube de sérum. Petit empâtement.

Avec $4 \cdot 10^{-1}$ cent. cube de sérum. Empâtement plus marqué (quelquefois petite eschare).

Avec $2 \cdot 10^{-1}$ cent. cube de sérum. Eschare étendue.

Avec 10^{-1} cent. cube de sérum. Mort en 6 à 10 jours, eschare énorme.

Sérum simultané (sérum sous la peau; ricine dans les muscles).

Avec $8 \cdot 10^{-1}$ cent. cube de sérum. Empâtement marqué (avec ou sans croûte).

Avec $6 \cdot 10^{-1}$ cent. cube de sérum. De même.

Avec $4 \cdot 10^{-1}$ cent. cube de sérum. Empâtement marqué, eschare étendue.

Avec $2 \cdot 10^{-1}$ cent. cube de sérum. Vaste eschare.

Avec 10^{-1} cent. cube de sérum. Mort en 7 jours, eschare énorme.

Saignée du 11 octobre 1909 (l'animal avait reçu 2 gr. 70). Le sérum était *un peu moins actif*; ainsi, il est arrivé que $2 \cdot 10^{-1}$ cent. cube ne protégeaient pas la souris, par mélange.

Saignée du 12 mars 1912 (l'animal avait reçu 11 gr. 30). Le sérum n'était pas plus actif que celui de la saignée du 23 juin 1910, pris comme unité.

SÉRUM DU BOUC. — *Saignée du 23 juin 1910* (l'animal avait reçu 3 gr. 45). Même activité que les sérums de la chèvre du 23 juin 1910 et du 12 mars 1912.

Saignée du 12 mars 1912 (l'animal avait reçu 12 gr. 05). Même activité que le sérum du 11 octobre 1909, c'est-à-dire titre un peu moins élevé que pour la précédente saignée.

CONCLUSIONS. — En somme, nos sérums se sont montrés très actifs; avec les doses limites de sérum, la survie était plus grande que pour les doses limites de toxine seule et l'on notait toujours la formation d'une escharre. On n'a pas observé de différence, *quoad mortem*, entre l'effet préventif et l'effet simultané du sérum, aux mêmes doses; mais, *quoad lësionem*, le mode préventif l'emportait nettement; dans les deux cas, à la limite, survie notable et escharres énormes, résultats inconnus avec la toxine seule.

Le maximum d'activité des sérums a coïncidé avec l'injection (globale) de 3 grammes environ de ricine; non seulement il n'y a pas eu d'augmentation ultérieure, mais, chez le bouc, on a remarqué un léger fléchissement. Et cependant les sujets avaient reçu quatre fois plus de toxine environ.

ÉTUDES SUR LE BACILLE DE SCHMORL

(TROISIÈME MÉMOIRE)

EXPÉRIENCES SUR LE LAPIN

par E. CÉSARI

En 1891, à l'Institut pathologique de Leipzig, 25 lapins destinés aux expériences présentèrent une affection envahissante de la face, d'allure nécrotique, et succombèrent tous. Schmorl, ainsi qu'il a été dit dans notre premier mémoire, étudia de près cette maladie jusqu'alors inconnue, y rencontra le microbe auquel nous avons proposé de donner son nom et, avec des cultures pures de ce microbe, reproduisit aisément l'*infection naturelle*.

D'autres auteurs (Ernst, Mettam, Muller...), utilisant des produits pathologiques ou des germes de provenance diverse, les inoculèrent au lapin et esquissèrent l'histoire de son *infection expérimentale*, que nous avons poursuivie d'une façon systématique.

Nous étudierons successivement, comme pour le cobaye, les injections *sous-cutanées*, *intraveineuses* et *intrapéritonéales*.

INJECTIONS SOUS-CUTANÉES

Nous avons fait usage, ici encore, de cultures en bouillon Martin glucosé (2 p. 1000), ayant séjourné 24 heures à 37 degrés. Il s'agit toujours de l'échantillon dit *Primus* (les autres races se comportent de façon quasi-identique). On a injecté parallèlement, comme pour le cobaye, la *culture totale* (bien agitée), le *liquide clair* (obtenu en centrifugeant à fond cette culture avec l'appareil de Jouan) et le *dépôt lavé* (ramené au volume initial par addition d'eau physiologique).

Les résultats obtenus diffèrent totalement de ceux que nous

avions mentionnés chez les cobayes, parce que les lapins se montrent moins régulièrement sensibles à la toxine et infinitiment plus sensibles au virus.

Quand on injecte des filtrats, même à dose notable (5 cent. cubes), on ne provoque qu'un œdème peu durable, avec érythème passager des téguments, la filtration affaiblissant considérablement la toxicité. Les liquides clairs déterminent une réaction plus marquée, mais les germes restants suffisent à réaliser l'infection et tout se passe comme si l'on avait inoculé des cultures totales. Ces liquides clairs, qui représentent des cultures relativement plus riches en poison et moins riches en germes, se comportent donc, pratiquement, comme des cultures totales, puisque la sensibilité à la toxine varie beaucoup et que, d'autre part, le nombre de microbes introduits importe peu dans des limites assez étendues.

Les cultures lavées engendrent une lésion locale caractéristique, sans escharre initiale ; les cultures totales réalisent le même type, compliqué ou non d'une escharre initiale, selon la sensibilité individuelle au poison.

On infecte toujours les animaux (sujets de 2.000 à 2.500 grammes) avec *les cultures totales ou lavées*, quand on administre des doses supérieures à un dixième de cent. cube. Au-dessous d'un dixième de cent. cube, résultats inconstants ; au-dessous d'un vingtième, résultats négatifs. Avec des doses égales ou supérieures à un dixième de cent. cube, l'infection se traduit par une réaction locale intense et aboutit d'ordinaire à la mort (en 12 à 24 jours), sans qu'on observe de rapport entre la quantité injectée et les chances de terminaison fatale. Au-dessous d'un dixième de cent. cube, où les lésions demeurent modérées, les lapins ne succombent jamais.

Nous décrirons deux formes d'infection locale : *type sans escharre initiale* et *type avec escharre initiale*, puis nous dirons quelques mots de l'effet des *cultures chauffées*.

TYPE SANS ESCARRE INITIALE

Pour en donner une idée nette, il faut distinguer entre les *cas graves* (habituellement mortels) et les *cas bénins*.

CAS GRAVES.

On peut schématiser ainsi les apparences cliniques observées.

PÉRIODE INITIALE. — *Quelques heures après l'injection* apparaît un œdème mou, d'étendue variable (noix, œuf de pigeon), accompagné ou non d'une teinte rosée de la peau. *Le lendemain*, l'empâtement hypodermique se montre plus accentué, ainsi que la rougeur superficielle lorsqu'elle existait la veille. *Le sur-lendemain*, tuméfaction marquée (œuf de dinde, orange) et rénitente. *Le 4^e jour*, l'érythème s'étend ou apparaît lorsqu'il faisait défaut au début. *Le 6^e jour*, l'infiltrat sous-cutané continue à croître. *Le 8^e jour*, il atteint les dimensions moyennes du poing et la peau offre une teinte rouge sombre. *Puis*, l'infection suit un cours variable suivant les sujets.

ÉVOLUTION ULTÉRIEURE. — Elle comporte quatre modes différents, suivant que la maladie aboutit à la *mort rapide*, à la *mort lente*, à la *guérison lente*, ou bien se trouve brusquement interrompue par des *complications* (toujours fatales).

I. — *Mort rapide* (en une douzaine de jours). La tumeur locale se noie bientôt dans un vaste empâtement : les téguments deviennent livides et, au centre du placard violacé, apparaît une escharre molle, brune, puis noire, de la surface moyenne d'une pièce de 5 francs. Les sujets maigrissent beaucoup et s'affaiblissent en peu de temps. *A l'autopsie* : énorme bourbillon sous-cutané, jaune-verdâtre, cohérent, élastique (comme du gluten délayé dans de l'eau), rempli de germes à l'état de pureté ; aucune autre lésion caractéristique.

II. — *Mort lente* (en 24 jours au plus). La tumeur continue à croître, atteignant souvent les dimensions d'une tête de fœtus. Elle apparaît ferme, généralement lobulée et recouverte d'une peau lisse, luisante, amincie, violacée, sillonnée de veines dilatées, au travers de laquelle on distingue nettement le bourbillon jaunâtre sous-jacent. Elle se ramollit progressivement, du centre à la périphérie, offrant une fluctuation d'abord obscure, puis de plus en plus nette. L'infiltrat hypodermique peut être mis à nu de trois façons différentes : d'ordinaire, il se forme

une escharre lie de vin, puis noire, d'étendue variable (1 à 2 francs), qui demeure molle et tombe lentement ; ailleurs, la peau s'amincit tellement qu'elle cède à la moindre pression ; rarement, enfin, une pustule, habituellement minime, apparaît très vite sur la tumeur et l'ouvre en se rompant. Dans tous les cas, on voit sortir un peu de pus épais, démasquant le bourbillon (exsudat nécrosé) quel'on ne réussit à détacher que partiellement. L'ulcus tégumentaire, à bords minces et irréguliers, comme rongés, s'entoure d'une aréole carminée ou violette et se répare presque toujours avant l'évacuation totale des parties mortifiées, qui ne se résorbent *jamais*. La tumeur reste stationnaire ou augmente, jusqu'à ce qu'une nouvelle ouverture ait lieu. Elle peut alors se vider lentement (le plus souvent on l'y aide), mais il n'est pas rare qu'elle se reforme (surtout quand on l'écrase au moment où elle est réduite à peu de chose). Il n'est pas rare, non plus, qu'il s'en développe une seconde, voire une troisième dans le voisinage. De fait, la mort, par émaciation et débilitation progressives, survient constamment avant la guérison locale. *A l'autopsie* : bourbillon entouré d'une coque fibreuse, généralement consistant et adhérent à la périphérie, ramollie et grumeleux au centre, parfois creusé de géodes ; néphrite parenchymateuse fréquente ; dans le bourbillon, bacilles de Schmorl abondants.

Plus rarement encore que chez le cobaye, la lésion locale se transforme en un véritable *abcès froid*. Il s'agit d'ailleurs, ici, de cas mortels et la symptomatologie est quelque peu différente. L'empâtement initial « fond » rapidement ; la peau n'offre qu'un ton livide atténué. On trouve une poche flasque, « gargouillante », contenant du liquide et des gaz (sans pression). Aucune tendance à l'ouverture. Cachexie en trois semaines environ et mort. *A l'autopsie* : coque fibreuse, tapissée d'un exsudat nécrotique, grisâtre ; liquide grumeleux, abondant et inodore, ne recélant que le microbe spécifique.

III. Guérison lente (en 30-70 jours. — Deux animaux, non guéris après 70 jours, mais bien portants, n'ont pas été suivis davantage). Tantôt, la tumeur, une fois ouverte, se vide lentement par ramollissement progressif du bourbillon (on trouve des bacilles de Schmorl jusqu'à la fin) ; tantôt, on observe des alternatives d'ouverture et de fermeture, d'évacuation et de

recrudescence, voire l'apparition d'une ou deux tumeurs secondaires. L'amaigrissement reste quelquefois modéré, mais, le plus souvent, il atteint momentanément un degré assez marqué et le retour au poids normal n'a lieu que petit à petit.

IV. *Complications.* — Nous avons dit que le microbe de la nécrose « fait sortir » volontiers la *pasteurella* des cobayes ; il peut faire sortir également celle des lapins. Les animaux sont alors emportés rapidement par une périctonite aiguë, accompagnée ou non de pleurésie et de péricardite. A la vérité, les sujets ainsi atteints, dans nos expériences, étaient toujours bien près du terme fatal.

CAS BÉNINS.

Leur symptomatologie peut se résumer en quelques mots. L'œdème initial, d'étendue variable (pois, grosse noix), augmente ou diminue, selon les animaux, de façon à offrir presque constamment, vers le 6^e jour, le volume moyen d'une noisette. On aperçoit alors, par transparence, le bourbillon sous-cutané, reconnaissable à sa teinte jaunâtre. Vers le 8^e jour, fluctuation avec teinte rosée des téguments. Puis, peau lisse, tendue, luisante, rouge sombre. Enfin, lividité ou escharre, ouverture, évacuation progressive de l'exsudat nécrosé. Tout est fini trois semaines environ après l'injection virulente.

TYPE A ESCHARRE INITIALE

Il s'agit toujours, ici, de *cas graves*, car l'escharre ne peut apparaître qu'après injection de doses très supérieures à un dixième de centimètre cube.

PÉRIODE INITIALE. — *Quelques heures après l'injection*, on observe un œdème mou, d'étendue variable (noix, œuf de pigeon) et *crépitant*. La peau montre une lâche habituellement verdâtre, rarement lie de vin, dont la surface, plus ou moins grande, correspond à celle d'une pièce de 1 franc, 0 fr. 50 ou 0 fr. 20. *Le lendemain*, l'empâtement hypodermique, plus accentué, crêpite encore et l'escharre, humide, grisâtre, piquetée de brun violacé et entourée d'une aréole rouge sombre, s'est

nettement élargie. *Le surlendemain*, tuméfaction marquée (œuf de dinde, orange) : tache nécrotique brune et sèche, mais molle. Le 4^e jour, l'escharre noircit; elle offre l'étendue de 2 francs ou davantage. Le 6^e jour, elle se soulève, démasquant le bourbillon sous-jacent, jaune verdâtre. Le 8^e jour, l'infiltrat hypodermique, qui a continué à se développer régulièrement, atteint les dimensions moyennes du poing. La peau présente une teinte livide autour de la plaque nécrotique. *Puis*, l'infection suit un cours variable, comme dans le type sans escharre initiale.

EVOLUTION ULTÉRIEURE. — Elle n'est *nullement influencée*, en effet, par cette *escharre initiale*; nous renvoyons donc aux descriptions déjà données.

EFFET DES CULTURES CHAUFFÉES

Quand on introduit sous la peau 5 centimètres cubes de culture totale, chauffée un quart d'heure ou une demi-heure à 55° (les effets sont sensiblement les mêmes dans les deux cas, on observe, ici encore, *deux types réactionnels, avec ou sans escharre initiale*, selon la sensibilité individuelle des sujets au regard de la toxine « libre » présente lors de l'injection. Nous nous sommes assuré qu'après un quart d'heure à 55 degrés tous les germes ont péri.

Type sans escharre initiale. — Il s'annonce par un œdème d'étendue variable (œuf de pigeon, orange), avec coloration rosée ou rouge vif de la peau. Cet empâtement commence à rétrocéder, alors que les téguments ont déjà repris depuis un certain temps leur teinte normale. Puis, il se limite, formant une ou deux tumeurs dures. Les tumeurs isolées oscillent entre le volume d'une aveline et celui d'un œuf de pigeon; les tumeurs doubles, tantôt presque pareilles, tantôt inégales, offrent des dimensions fort diverses. Toutes ces masses se lobulent et deviennent molasses : on dirait des lipomes sous-cutanés. Vers le 10^e jour, on distingue plus ou moins nettement, par transparence, le bourbillon qui les remplit. Elles diminuent ensuite peu à peu et disparaissent ordinairement après 3 semaines, quelquefois un mois, rarement en moins de 15 jours. Si on les incise à leur période d'état, on les trouve formées par une masse mamelonnée, jaunâtre, lardacée, homo-

gène, entourée d'une coque fibreuse qui se prolonge entre les lobules. Au microscope, on ne voit qu'un détritus amorphe, sans trace de germes; les cultures demeurent constamment négatives.

Type à eschare initiale. — Dès le début, on observe sur la peau une tâche verdâtre, plus ou moins humide, peu étendue (sa surface ne dépasse guère celle d'une pièce de 0 fr. 20) qui noircit rapidement. Cette eschare se soulève vers le 5^e jour, démasquant le bourbillon sous-jacent, *qui ne s'évacue jamais*. La cicatrisation de l'ulcus ainsi produit n'a lieu que tardivement, alors que la tumeur sous-cutanée s'est déjà résorbée en grande partie.

Deux centimètres cubes de culture chauffée à 55° ne déterminent qu'un empâtement transitoire, avec ou sans érythème des téguments; de même pour 5 centimètres cubes de culture chauffée 5 minutes à 100 degrés.

CONCLUSIONS.

Comme nous l'avons dit en commençant, le lapin se montre moins régulièrement sensible que le cobaye à la toxine du bacille de Schmorl; d'où l'inconstance de l'eschare initiale quand on administre les cultures totales. Il faut cependant distinguer entre la sensibilité de la peau et celle du tissu sous-cutané. Ce dernier réagit toujours d'une façon marquée (plus marquée même que chez le cobaye) au poison contenu dans les microbes et que ceux-ci abandonnent peu à peu. C'est ce que prouvent les résultats des cultures totales chauffées à 55° et aussi, mentionnons-le en passant, les résultats de l'injection des cultures lavées portées à la même température.

Nous avons également indiqué, dès le début, que le lapin était infiniment plus sensible au virus que le cobaye. D'où l'étendue et le caractère progressif des lésions; il peut y avoir alors sécrétion *in vivo* d'une quantité de toxine suffisante pour déterminer des escharas secondaires, même après injection de cultures lavées.

Les exsudats du lapin se nécrosent très facilement, comme on le sait; c'est ce que révèle le caractère « concret » des suppurations chez cette espèce animale. Au fond, des pus

concrets ne sont que des bourbillons. Il est aisé de comprendre, dans le cas qui nous occupe, l'absence de résorption de ces masses mortifiées, après injection de germes vivants, et la lenteur de leur résorption après injection de germes chauffés.

Nous avons vu que l'administration des cultures totales engendre toujours un o d me crépitant quand il survient une eschare, et seulement alors ; il faut en conclure, inversement, que les animaux qui ont des humeurs antitoxiques possèdent aussi des humeurs antizymasiques.

Notons, enfin, que la mort des sujets injectés sous la peau doit être attribuée à l'accumulation de toxine, occasionnée par l'étendue et la durée des lésions ; on s'explique que pareille terminaison ne soit pas observée chez le cobaye, plus sensible à la toxine, il est vrai, mais infiniment moins sensible au virus.

INJECTIONS INTRAVEINEUSES

Nous avons vu que les lapins se montrent moins régulière ment sensibles que les cobayes à l'injection sous-cutanée de toxine. Ils apparaissent aussi moins régulièrement susceptibles lors de l'injection intraveineuse — et, de plus, moins susceptibles d'une façon absolue. L'étude des filtrats, ou mieux des *liquides clairs* (la présence de quelques germes en suspension demeure sans influence sur les phénomènes aigus observés) révèle cependant des particularités indispensables à connaître. Après les avoir exposées, nous aborderons l'histoire des *cultures totales ou lavées* qui offre, comme on le verra, le plus grand intérêt.

ÉTUDE DES LIQUIDES CLAIRS

Ils déterminent, suivant les cas, des *accidents rapidement mortels* ou des *troubles bénins passagers*.

ACCIDENTS MORTELS.

On les produit : le plus souvent avec 4 cent. cubes, assez souvent avec 3 cent. cubes, rarement avec 2 cent. cubes. Nous décrirons *deux types principaux*, selon que la mort a lieu en

1-3 heures ou en 6-12 heures. Jamais, même avec 4 cent. cubes, on ne tue les lapins en moins d'une cinquantaine de minutes.

Mort en 1-3 heures. — Après trois quarts d'heure environ, l'animal, hébété, reste couché sur le ventre. La respiration s'accélère et on note, dans un certain nombre de cas, l'émission de selles normales ou ramollies. Puis s'établit un état parétique, accompagné de stupeur croissante. Enfin, le sujet tombe sur le côté, le coma devient profond et la respiration s'arrête au bout d'un temps variable. *A l'autopsie*, le cœur bat encore pendant quelques instants ; le sang a perdu de sa coagulabilité ; les organes abdominaux se montrent plus ou moins congestionnés ; l'intestin contient un liquide diarrhéique.

Mort en 6-12 heures. — Après une heure environ, défécation (selles molles ou diarrhéiques) ; puis, polypnée, stupeur croissante..., en un mot, mêmes phénomènes que tout à l'heure, mais évoluant plus lentement. *A l'autopsie*, mêmes lésions également, mais congestion ordinairement plus marquée des viscères abdominaux.

TRROUBLES BÉNINS.

On les observe toujours chez les lapins qui résistent à 4 cent. cubes, 3 cent. cubes, 2 cent. cubes et chez ceux qui ont reçu 1 cent. cube. Leur symptomatologie est facile à résumer : après 1 heure, défécation habituelle ; puis, accélération respiratoire et hébétude plus ou moins marquée. Le lendemain tout est fini, mais *l'infection type*, due aux germes non éliminés par la centrifugation, succède à *l'intoxication légère*.

ÉTUDE DES CULTURES TOTALES OU LAVÉES

Les cultures totales diffèrent, dans leurs effets, des cultures lavées en ce qu'elles amènent la mort par intoxication (ainsi que les liquides clairs) le plus souvent à la dose de 4 cent. cubes, assez souvent à celle de 3 cent. cubes, rarement à celle de 2 cent. cubes. Les animaux qui ne succombent pas et ceux qui reçoivent 1 cent. cube présentent, répétons-le, des accidents bénins. Rien de tel avec les cultures lavées. Mais, à dater du second jour, aucun indice ne permet de reconnaître les sujets

qui ont reçu des cultures totales et ceux qui ont reçu des cultures lavées. Ce qui va suivre concerne donc les unes et les autres, sans distinction.

L'infection mortelle est constamment obtenue avec des doses égales ou supérieures à un dixième de cent. cube, mais on n'observe aucun rapport entre la durée de la survie et la quantité de germes administrée. La mort arrive ordinairement en 6-7 jours (quelquefois un peu avant), rarement en 8-15 jours, exceptionnellement en 20-40 jours.

On n'infecte point régulièrement avec des doses échelonnées entre un dixième et un vingtième de cent. cube, mais toute infection cliniquement reconnue amène la mort dans les délais qui viennent d'être indiqués. Avec des doses descendant jusqu'à un centième de cent. cube, on peut provoquer des arthrites bénignes, qui demeuraient inaperçues si on ne les recherchait pas soigneusement.

Ceci dit, nous allons montrer par quels *symptômes* et quelles *lésions* le lapin réagit à l'injection intraveineuse du bacille de la nécrose.

SYMPÔMES.

Quand on ne connaît pas encore la curieuse maladie qui succède à l'infection sanguine, on ne remarque rien d'anormal, sauf une émaciation croissante, jusque vers le 5^e-6^e jour, parfois plus tard. L'attention est souvent éveillée, alors, par des troubles dans la marche des animaux. Ceux-ci deviennent paresseux et ne se déplacent que si on les y incite. Tantôt, ils avancent en soulevant les deux membres postérieurs d'une pièce et convulsivement (ils marchent avec les hanches); l'examen local révèle un empâtement bilatéral des coussinets et des pieds. Tantôt, c'est l'un des membres postérieurs qui ne suit pas l'autre et les lésions observées restent unilatérales. Ailleurs, les deux membres antérieurs se dérobent dans la marche, glissent en dehors et l'animal tombe sur le nez; on note alors une tuméfaction des poignets et des mains. Ailleurs enfin, un seul membre antérieur est pris.

Quand on a étudié attentivement un ou deux sujets et surtout quand on a fait leur autopsie avec soin, on est amené à suivre

de plus près les autres animaux inoculés et on peut souvent percevoir, dès le 3^e-4^e jour, le début des accidents caractéristiques. Disons, immédiatement, que la clinique pose surtout des diagnostics *régionaux* : empâtement des pieds, des couss-de-pied, tuméfaction des épaules, des genoux, des poignets, des doigts..... Parfois, cependant, elle localise nettement les lésions, soit dans une articulation (chondro-costale, chondro-xiphoïdienne, vertébrale), chez les sujets émaciés, soit dans le tissu cellulaire (oreilles, région sus-hyoïdienne, nuque).

Les lésions des zones articulaires et des articulations sont tantôt discrètes, tantôt plus ou moins généralisées ; la multipliéité constitue la règle. Les lésions discrètes, voire uniques (cliniquement), appartiennent d'ordinaire aux cas lents ; la tuméfaction peut atteindre alors un volume considérable (celui d'une noix au poignet, d'un œuf à l'épaule, d'une orange au genou). Les apparences rappellent celles des tumeurs sous-cutanées décrites au début de ce travail : forme lobulée ; consistance ferme, puis ramollissement central ; coloration jaune, due au bourbillon vu par transparence ; réseau veineux superficiel. Toutefois, la peau devient rarement livide et ne cède jamais, même lorsque la mort arrive après 20-40 jours.

Les animaux maigrissent progressivement, souvent à un haut degré. A la fin, ils présentent de l'incontinence d'urine et s'affaiblissent de plus en plus, jusqu'à ce qu'ils s'éteignent dans le coma. Parfois, des troubles respiratoires marqués permettent de soupçonner l'envenissement des poumons et des plèvres. Exceptionnellement, la mort précoce succède à la formation d'un foyer cérebelleux, que traduit, avant tout, l'apparition de mouvements de rotation autour de l'axe antéro-postérieur du corps. Enfin, la terminaison fatale peut être hâtée par le développement de « germes de sortie », *pasteurella* ou *pneumocoque* (nous avons surtout observé, ici, l'infection pneumococcique).

LÉSIONS.

Pour faire une autopsie complète, indispensable dans l'affection qui nous occupe, il faut commencer par enlever la peau des animaux. On examinera ensuite, méthodiquement, tout le système locomoteur, puis les viscères. Et l'on aura, après un

nombre suffisant de recherches, une bonne idée de la fréquence respective des diverses localisations possibles. On verra alors que les *lésions articulaires et des gaines tendineuses* sont constantes, plus ou moins généralisées d'ailleurs; — que les *lésions musculaires* se voient dans la moitié des cas, souvent uniques, quelquefois discrètes, rarement nombreuses; — que les *lésions osseuses* offrent la même fréquence, mais demeurent habituellement uniques; — que les *lésions pleuro-pulmonaires*, presque toujours bilatérales, sont notées dans un tiers des autopsies; — que les *lésions du tissu cellulaire*, enfin, d'ordinaire uniques, se rencontrent chez un quart des sujets. Nous mentionnons plus loin les localisations rares : cervelet, cœur, foie, cornée. Les autres se combinent de toutes les façons imaginables, sans aucune règle; nous allons les passer successivement en revue.

Lésions articulaires. — Toutes les jointures peuvent être prises, sauf la temporo-maxillaire. Citons, par ordre de fréquence décroissante : les articulations intervertébrales (au niveau des apophyses transverses, surtout lombaires), presque toujours atteintes en nombre variable; — les articulations du pied et du cou-de-pied, très souvent affectées; — ensuite, les articulations chondro-costales, l'épaule, le genou, la hanche, le poignet, les jointures des doigts, le coude..... (la clinique ne permet guère le diagnostic des lésions de la hanche).

Les altérations débutent par l'aspect muco-purulent de la synovie ; puis, la cavité articulaire se remplit d'un bourbillon absolument comparable à de la « mayonnaise ». Les cartilages demeurent normaux, les extrémités osseuses offrent, en général, une teinte violacée.

Lésions des gaines tendineuses. — La majorité des gaines tendineuses peuvent être atteintes. Citons, comme souvent prises isolément, les gaines plantaires et palmaires, ainsi que celle du tendon d'Achille. Le plus ordinairement les lésions péri-tendineuses se combinent aux lésions articulaires sans que l'on puisse saisir les cas, sans doute assez fréquents, où elles les ont précédées. Il s'agit toujours de la formation de *bourbillons, signature du bacille de Schmoll*.

Lésions musculaires. — Elles peuvent atteindre le plus grand nombre des muscles. Mentionnons, par ordre de fréquence

décroissante : les psoas, les fessiers, les gastro-cnémiens, les muscles de la paroi abdominale, le biceps.... (le cœur est rarement pris).

Suivant les cas, on rencontre des bandes jaunes interfasciculaires, des nodules du volume moyen d'un pois, des dépôts pouvant dépasser la grosseur d'une noix. Le bourbillon caractéristique rappelle tout à fait celui des tumeurs sous-cutanées. Les lésions musculaires se fondent quelquefois avec les lésions tendineuses et articulaires.

Lésions osseuses. — Le siège en est fort varié : apophyses épineuses des vertèbres (localisation le plus fréquemment observée), épine tibiale, épine iliaque, ischion, occipital..... On note assez souvent l'association avec les désordres articulaires. Les os atteints se montrent rougeâtres, friables ; la moelle est diffluente ; quelquefois il y a transformation du foyer en « mayonnaise ».

Lésions du tissu cellulaire. — Bourbillons de sièges très divers : oreilles, région sus-hyoïdienne, nuque, tissus sous-péritonéal et sous-pleural.....

Lésions pleuro-pulmonaires. — A l'ouverture du thorax, la plèvre pariétale apparaît tapissée de bourbillons coriaces et adhérents ; la plèvre viscérale, surtout au niveau des parties malades du poumon, est recouverte de productions analogues, impossibles à détacher : on la croirait teinte en jaune sale. La cavité séreuse contient un épanchement trouble, parfois hémorragique, avec des fausses membranes floconneuses.

Les lésions pulmonaires intéressent presque toujours la pointe des lobes inférieurs. Elles revêtent la forme d'un tétraèdre, dont trois des faces sont tapissées par le bourbillon pleural. A la coupe, le tissu nécrosé offre des nuances variées : saumon sale, cuir de botte, vert de vessie, feuille morte ; il peut être semé de points jaunes. L'aspect est sec, granuleux, friable, comme du foie pourri. Les foyers sont limités, du côté du parenchyme, par un liséré chamois très fin. Dans leur voisinage se voient souvent des lésions de pneumonie lobulaire, plus ou moins avancées, sur un fond congestif et œdémateux et, aussi, des amas bourbillonneux (mayonnaise), qu'entoure une zone grisâtre. Les bronches contiennent du pus. L'atélectasie pulmonaire est de règle.

Autres lésions. — Les unes sont de nature infectieuse et contiennent des bacilles spécifiques, comme toutes celles qui viennent d'être décrites. Leur rareté seule nous les fait mentionner en terminant. Citons : les foyers cérébelleux, les nécroses hépatiques (en jeu de patience, allant du ton saumoné à la couleur feuille morte) *qu'on ne confondra pas avec la coccidiose*, les altérations cornéennes. Les autres sont de nature toxique, comme la néphrite parenchymateuse, souvent très accentuée. Il faut encore noter la distension habituelle de la vessie et la présence, presque constante, de caillots blancs et fermes dans les oreillettes et les ventricules.

L'injection intraveineuse de 5 cent. cubes de culture totale, chauffée un quart d'heure à 55°, détermine, selon la toxicité de la culture et la sensibilité du sujet, une gamme croissante d'accidents : émaciation temporaire, cachexie et mort en 3-10 jours, empoisonnement aigu (diarrhée, troubles respiratoires, coma, mort en 12-24 heures). Le chauffage à 100° (5 minutes) altère encore plus le poison du bacille de Schmorl, comme cela était à prévoir ; des sujets particulièrement sensibles peuvent cependant succomber à l'injection de 5 cent. cubes.

CONCLUSIONS.

Le lapin apparaît à la fois moins sensible et moins régulièrement sensible que le cobaye, quand on introduit la toxine par la voie sanguine. On n'observe jamais de mort très rapide. De plus, la symptomatologie offre des différences évidentes ; la sensibilité thoraco-abdominale tait défaut, ainsi que l'émission d'urine sanguine ; corrélativement, on ne rencontre pas de congestion violente des viscères abdominaux. Ces différences tiennent surtout, selon nous, à l'élimination partielle du poison par l'intestin (diarrhée, inconnue chez le cobaye). Toutefois, le mécanisme de la mort demeure le même ; il s'agit d'une dépression artérielle plus ou moins brusque, comme le prouvent les troubles respiratoires caractéristiques et l'incoagulabilité du sang.

Il suffit de rappeler le résultat des autopsies pour montrer combien le lapin est sensible à l'infection, contrairement au cobaye.

INJECTIONS INTRAPÉRITONÉALES

Les injections des *cultures totales* s'étant montrées inoffensives dans le quart des cas, même à doses élevées, on comprendra que nous ayons jugé superflu d'étudier les effets des cultures lavées et des liquides clairs.

Au dixième de cent. cube, les cultures totales demeurent constamment inefficaces. Entre un demi et 4 cent. cubes, résultats très variables, sans relation aucune avec la quantité administrée : exceptionnellement, mort en moins de 24 heures, par action toxique (hébétude, polypnée, coma progressif, congestion plus ou moins marquée des viscères abdominaux); — dans la moitié des cas, mort en 3 jours et demi, — 60 jours (chiffres extrêmes observés); — dans un quart des cas, conservation de la santé, mais développement de tumeurs péritonéales, parfois appréciables cliniquement et toujours présentes à l'autopsie chez les sujets sacrifiés après 60 jours (nous n'en avons pas gardé plus longtemps); — dans le dernier quart des cas, enfin, comme nous l'avons dit tout à l'heure, aucun symptôme *intra vitam*, aucune lésion *post mortem*. Nous décrirons les trois types anatomo-cliniques suivants :

Mort en 3 jours et demi - 6 jours et demi. — On observe parfois de l'hébétude pendant les premières 24 heures. Les lapins maigrissent progressivement et s'éteignent sans symptômes spéciaux. *A l'autopsie*, la surface du péritoine pariétal et viscéral présente des exsudats arrondis ou ovalaires, jaunâtres, du volume moyen d'une lentille, qui se détachent aisément, mais laissent à leur place une tache dépolie, blanche ou rosée. Ces exsudats restent isolés ou confluent en masses polycycliques. Dans les replis péritonéaux, on retrouve les mêmes dépôts nécrotiques, mais déjà en voie d'enkystement. Enfin, il n'est pas rare de voir des stries jaunâtres au sein des psoas et des muscles abdominaux.

Mort en 10-60 jours. — Les animaux maigrissent (quelquefois énormément) et s'affaiblissent d'une façon continue. On peut suivre, dans certains cas, le développement de tumeurs péritonéales, arrondies ou lobulées, susceptibles d'atteindre le volume d'une orange. *A l'autopsie* : tumeurs enkystées, plus ou moins

nombreuses et de dimensions très variables, siégeant surtout dans les replis de l'épiploon, mais parfois aussi à la surface du péritoine pariétal ou viscéral et même dans le foie. Le contenu des tumeurs est identique à celui des tumeurs d'inoculation sous-cutanée. Chez les sujets mâles, les vaginales sont souvent remplies d'excédats nécrotiques.

Conservation de la santé, avec production de tumeurs. — Pendant 60 jours, tout au moins, les lapins n'offrent aucun symptôme anormal ; ils engrangent même, dans la règle. La palpation permet quelquefois de reconnaître les lésions abdominales caractéristiques, l'autopsie les décèle toujours avec les particularités signalées chez les sujets qui succombent en 10-60 jours.

Notons que les excédats nécrotiques contiennent toujours, en abondance, le bacille de Schmorl.

En résumé, comme dans le cas des injections intraveineuses, le lapin apparaît moins sensible et moins régulièrement sensible que le cobaye à la toxine du bacille de Schmorl (absence d'une réaction abdominale aiguë et, corrélativement, absence d'infection par des « germes de sortie »). Il est, au contraire, plus sensible au virus, bien qu'inégalement selon les sujets.

CONCLUSIONS GÉNÉRALES

Le lapin est moins régulièrement sensible que le cobaye à la toxine du bacille de Schmorl ; il est aussi moins sensible, d'une façon absolue, quand le poison est introduit dans la circulation ou dans le péritoine.

Par contre, le lapin se montre infiniment plus sensible que le cobaye au virus nécrosant. Le caractère extensif des tumeurs sous-cutanées, la dissémination des lésions péritonéales et, surtout, la multiplicité et l'abondance des localisations engendrées par l'injection intraveineuse l'établissent d'une façon irréfutable.

RECHERCHES
SUR LA FLORE MICROBIENNE DU GROS INTESTIN
DES BOVIDÉS ET DES MOUTONS

par JEAN CHOUKEVITCH.

Travail du laboratoire de M. Metchnikoff.)

PREMIER MÉMOIRE

Dans un précédent travail (1), nous avons indiqué les résultats de nos recherches sur la flore microbienne du gros intestin du cheval. Les microbes que nous avons rencontrés dans tous les cas sans exception et que nous considérons comme les espèces dominantes chez cet animal sont : *Bacterium coli*, streptocoque, entérocoque. Mais, à côté de ces espèces, nous avons toujours observé la présence de microbes qui provoquent la putréfaction, de formes qui font fermenter la cellulose, l'amidon et beaucoup d'autres microbes, dont l'action doit certainement être nuisible à l'organisme. Remarquons que ces derniers microbes sont inférieurs en nombre aux streptocoques, entérocoques et *Bacterium coli* précédemment cités; ils jouent ainsi un rôle secondaire, et l'on peut voir dans ce fait une certaine compensation apportée au volume excessif du gros intestin du cheval.

Nous avons maintenant à résoudre le problème suivant : ce caractère, que nous venons d'indiquer pour la flore intestinale du cheval, se retrouve-t-il chez les autres herbivores ou bien existe-t-il, pour chaque espèce d'herbivores, un type spécial de flore intestinale dépendant de la nourriture absorbée? Il est évident que nous avons en vue ici les représentants typiques des herbivores, c'est-à-dire des animaux dont le régime principal consiste en aliments pauvres (foin, herbe) et dont l'intestin, au cours du long processus de l'évolu-

(1) *Annales de l'Institut Pasteur*, 1911.

tion des espèces, s'est adapté à cette nourriture. D'autre part, chez les animaux qui se nourrissent d'aliments riches de nature végétale (pain, grain) ou chez ceux dont l'intestin ne s'est pas adapté à un régime exclusivement végétal, les conditions qui règlent le développement des microbes seront différentes; il serait possible que la flore intestinale de tels animaux, même soumis à un régime exclusivement herbacé, fût autre que la flore des herbivores typiques.

Guidé par ces considérations, nous avons entrepris, sur les conseils de M. Metchnikoff, l'étude de la flore bactérienne du gros intestin des bovidés et des moutons, choisis comme représentants typiques des herbivores. Dans nos recherches, nous avons utilisé comme matériaux le cæcum et le côlon d'animaux provenant des abattoirs de la Ville de Paris.

Le plan général de nos recherches et les méthodes d'isolement des microbes sont semblables à ceux que nous avons utilisés dans notre travail précédent sur le gros intestin du cheval. Nous y renvoyons le lecteur, qui y trouvera également toutes les indications bibliographiques concernant la flore intestinale des herbivores. Nous tenons seulement à signaler une méthode d'isolement des anaérobies stricts, que nous avons employée dans le présent travail.

Dans le fond d'un tube de gélose inclinée, on dépose une quantité assez importante du contenu intestinal ou 1 à 2 cent. cubes du liquide à examiner. On porte le tube à l'étuve. Dans ces conditions, les aérobies et les anaérobies facultatifs se développent sur la surface de la gélose; les anaérobies stricts, au bout de trois ou quatre jours poussent au contact du verre, sur la face postérieure de la gélose. Au bout de sept à dix jours, on peut remarquer que les anaérobies, en se développant, atteignent presque la moitié de la hauteur de la gélose inclinée.

En prélevant les microbes qui se trouvent sur la face postérieure de la gélose et en les ensemencant dans une série de tubes de gélose profonde glucosée, chauffée à 90 degrés, on parvient à séparer les aérobies et les anaérobies facultatifs des anaérobies stricts.

Cette méthode nous a rendu de grands services pour isoler les anaérobies stricts en culture pure. Chaque fois que nous dirons d'un microbe qu'il a été isolé après ensemencement du contenu intestinal dans le fond d'un tube de gélose inclinée, nous sous-entendrons que cet anaérobie strict a été isolé suivant la méthode que nous venons d'indiquer.

I. — BOVIDÉS

L'examen microscopique du contenu intestinal du gros intestin (cæcum et côlon) des bovidés permet de reconnaître immédiatement que les microbes les plus fréquents sont : des cocci prenant le Gram, des streptocoques et de menus bâtonnets qui ne prennent pas le Gram et qui, d'après leur forme et leurs dimensions, ressemblent au *Bacterium coli*. Suivant les cas, le rapport numérique de ces microbes est variable. Tantôt les *Bacterium coli* prédominent, tantôt les cocci.

Ces cocci sont pour la plupart très petits et ressemblent aux entérocoques. Néanmoins, à côté de ceux-ci, on rencontre des cocci plus gros. Autant que nous en pouvons juger, ces derniers représentent, soit des formes d'involution d'entérocoques, soit des espèces différentes.

Les streptocoques prédominent en général dans le cæcum ou dans la partie supérieure du côlon. Dans cette région de l'intestin, on trouve parfois un grand nombre de chaînettes de streptocoques qui constituent la majeure partie de la flore. Ces streptocoques se présentent souvent entourés de capsules et se montrent à différents stades de dégénérescence. Le terme ultime de ce processus est la disparition des streptocoques ; les capsules seules persistent. Au fur et à mesure que l'on se rapproche du rectum, la dégénérescence des streptocoques s'accentue. En fait, dans la partie inférieure du rectum on ne voit plus que de rares streptocoques ou même l'on n'en rencontre plus du tout.

Enfin, dans le contenu intestinal des bovidés, on trouve toujours, parfois en grande abondance, des bâtonnets minces ($0\mu,3$ de large et 4 à 6μ de long) et prenant le Gram.

Toutes les autres formes bactériennes, qui consistent en bâtonnets de longueur et d'épaisseur variables, souvent sporulés, s'observent avec une moindre fréquence, et l'on peut souvent parcourir plusieurs champs microscopiques sans en rencontrer. On voit souvent des spores libres.

Nous voyons, par l'examen microscopique du contenu du gros intestin des bovidés, que la flore du gros intestin de la vache ne diffère pas sensiblement de la même flore chez le

cheval. La seule différence consiste en ce que les microbes « rares » sont plus fréquents chez les bovidés. En outre, dans le contenu intestinal des bovidés, les microbes conservent mieux leurs formes et sont moins dégénérés que dans le contenu intestinal des chevaux. Il faut cependant ajouter que cette différence n'est pas très nette.

Les données acquises par l'ensemencement du contenu intestinal des bovidés sur gélose inclinée (1), ou dans les tubes de Veillon, confirment les ressemblances existant entre la flore intestinale des bovidés et celle des chevaux. On peut en effet toujours constater le *Bacterium coli*, des streptocoques et des entérocoques. Dans le dernier tube ensemencé de la série, on rencontre d'habitude le *Bacterium coli* et l'entérocoque. On peut, par conséquent, considérer ces microbes comme tenant la première place dans le gros intestin des bovidés.

On ne rencontre pas toujours le streptocoque dans le dernier tube ensemencé. Ce fait s'explique aisément, étant donné que le plus grand nombre des streptocoques du gros intestin des bovidés meurent très rapidement.

En plus de ces microbes, on peut encore isoler dans beaucoup de cas, mais non dans tous : *Bacillus mesentericus*, *Bacillus megatherium*, *Bacillus Ellenbachensis*, *Bacillus amylolyticus*, etc...

En ensemencant un prélèvement plus considérable du contenu intestinal dans de la gélose glucosée chauffée à 90 degrés, nous avons isolé parfois, outre les microbes déjà cités : *Bacillus Welchi* et dans un cas *Bacillus sporogenes A*.

Comme les données obtenues en ensemencant directement le contenu intestinal des bovidés en gélose, inclinée ou en tubes de Veillon, sont peu démonstratives et donnent une trop faible idée de la flore intestinale des bovidés, nous avons eu recours, pour étudier de plus près cette question, aux méthodes de recherches que nous avions déjà utilisées dans notre travail sur la flore intestinale des chevaux. Avec ces méthodes nous

(1) Nous avons isolé les aérobies en frottant successivement la matière à examiner sur la face superficielle de la gélose d'une série de tubes à gélose inclinée. Chaque fois que nous dirons d'un microbe qu'il a été isolé, après ensemencement de la matière à examiner sur la surface de la gélose inclinée, nous sous-entendrons que ce microbe a été isolé suivant la méthode indiquée ici.

avons examiné la flore intestinale du cæcum et du côlon de cinq animaux. Voici quel a été le résultat de ces recherches.

1^o MICROBES DE LA PUTRÉFACTION.

A. — *Bacillus proteus vulgaris*. La méthode d'isolement de ce microbe a été indiquée dans notre précédent travail (1). Nous n'avons jamais pu isoler ce microbe en ensemencant le contenu intestinal frais. En ensemencant directement dans la gélose, le contenu intestinal en putréfaction, ou après ensemencement en milieu Achalme-Passini, nous avons réussi, dans deux cas sur cinq, à isoler le *Bacillus proteus*. C'est la preuve que le *Bacillus proteus*, quand il existe dans le gros intestin des bovidés, se rencontre toujours en petit nombre.

B. — *Bacillus Welchii*. Ce microbe a été isolé dans tous les cas examinés. Nous l'avons isolé deux fois après avoir ensemencé le contenu intestinal frais dans la gélose glucosée chauffée à 90 degrés; le nombre de *Bacillus Welchii* était tellement considérable que l'on rencontrait encore des colonies de ce microbe dans le quatrième et le cinquième tube de la série ensemencée.

Dans les trois autres cas, nous avons pu isoler le *Bacillus Welchii* après avoir ensemencé le contenu intestinal dans du lait chauffé à 80 degrés (il est nécessaire d'ensemencer une certaine quantité de la matière étudiée). Nous avons pu également isoler ce microbe en partant du contenu intestinal en putréfaction.

C. — *Bacillus putrificus*. Nous avons également isolé, dans tous les cas examinés, le *Bacillus putrificus*, en ensemencant le contenu intestinal frais ou en putréfaction dans le milieu Achalme-Passini. Nous avons aussi isolé ce microbe en ensemencant le contenu intestinal au fond d'un tube de gélose.

(1) On dépose, à l'aide d'une pipette, la matière à étudier dans l'eau de condensation d'un tube de gélose inclinée en évitant de contaminer la surface de la gélose. On porte ensuite à l'étuve le tube maintenu vertical. Entre 36 et 37 degrés, le *B. proteus*, s'il est présent, pousse en vingt-quatre ou trente-six heures sur toute la surface de la gélose, qu'il recouvre entièrement. Tous les autres microbes restent au fond du tube ou, s'ils se développent sur gélose, ne dépassent jamais la partie inférieure du milieu, de telle sorte que, sur la partie supérieure de la surface de la gélose, le *B. proteus* pousse en culture pure.

inclinée. Les propriétés de la race de *Bacillus putrificus* ainsi isolée, ne différaient pas de celles présentées par la même espèce microbienne isolée précédemment dans l'intestin du cheval.

D. — *Bacillus sporogenes A.* Nous avons pu isoler ce microbe dans tous les cas examinés et dans les mêmes conditions que le *Bacillus putrificus*.

E. — *Bacillus sporogenes B.* Nous l'avons isolé deux fois après ensemencement du contenu intestinal en putréfaction dans le fond d'un tube de gélose inclinée.

F. — *Bacillus sporogenes foetidus.* Nous ne l'avons isolé qu'une fois en ensemencant du contenu intestinal en putréfaction dans le milieu Achalme-Passini.

G. — *Bacillus sporogenes parvus.* Nous donnerons la description de ce microbe dans un autre mémoire. Nous l'avons isolé deux fois : une fois en ensemencant du contenu intestinal frais dans de la gélose glucosée à 90 degrés; une autre fois après ensemencement du contenu intestinal en putréfaction dans le fond d'un tube de gélose inclinée.

2^e MICROBES PROTÉOLYTIQUES (NON COMPRIS LES MICROBES DE LA PUTRÉFACTION).

A. — *Bacillus mesentericus.* Ce microbe a été isolé dans tous les cas examinés après ensemencement du contenu intestinal frais ou en putréfaction dans de la gélose chauffée à 90 degrés; nous l'avons encore retrouvé en employant le milieu Achalme-Passini ou des tubes d'amidon à 6 p. 100 ensemencés avec du contenu intestinal.

Dans ces conditions, nous avons constaté l'existence des variétés suivantes de *Bacillus mesentericus*.

La première variété, la plus fréquente, a été isolée dans tous les cas examinés. C'est un microbe anaérobie facultatif qui forme, dans la gélose profonde glucosée, des colonies discoïdes à bords régulièrement découpés. Sur pomme de terre, il pousse en formant une pellicule plissée, colorée en rose. Ce microbe coagule le lait et n'attaque pas la caseine du coagulum. Cette variété pourrait être identifiée avec le *Bacillus mesentericus ruber*.

La seconde variété est le *Bacillus mesentericus vulgatus*,

aérobioie strict. Nous l'avons isolé deux fois en ensemencant du contenu intestinal frais sur la surface de la gélose inclinée.

La troisième variété est aussi un aérobioie strict. Il forme un léger voile sur la gélose. Il pousse comme le *Bacillus mesentericus* typique sur les autres milieux nutritifs. Nous n'avons rencontré cette variété qu'une seule fois.

Toutes les variétés de *Bacillus mesentericus* que j'ai isolées étaient capables d'hydrolyser l'amidon.

B. — *Bacillus Ellenbachensis*. Nous avons isolé ce microbe dans tous les cas examinés, après ensemencement du contenu intestinal frais ou en putréfaction dans de la gélose chauffée à 90 degrés. Nous l'avons encore retrouvé en ensemencant le milieu Achalme-Passini ou des tubes d'amidon à 6 p. 100 avec le contenu intestinal préalablement chauffé à 90 degrés. Ce microbe, tout en appartenant au groupe du *Bacillus subtilis*, s'en distingue toutefois par quelques caractères. Il n'est pas douteux qu'il ait été souvent décrit sous différents noms. Nous l'avons nommé *Bacillus Ellenbachensis* parce que, dans l'atlas de Lehmanns, il existe sous ce nom un microbe du groupe du *subtilis*, qui présente la plus grande ressemblance avec le microbe auquel nous avons eu affaire. Nous donnons plus loin les caractères morphologiques et biologiques détaillés de ce microbe.

Notons seulement ici qu'il appartient au groupe des anaérobies facultatifs et qu'il attaque énergiquement l'amidon.

C. — *Bacillus megatherium*. Nous l'avons isolé deux fois après ensemencement du contenu intestinal frais sur la surface de la gélose inclinée.

D. — *Bacillus hastiformis*. Nous l'avons isolé dans tous les cas, après ensemencement du contenu intestinal en putréfaction chauffé à 90 degrés et ensemencé sur la surface de la gélose inclinée.

E. — *Bacillus flavescent liquefians*. Nous l'avons également isolé dans tous les cas examinés. Nous avons préalablement ensemencé du contenu intestinal en putréfaction, chauffé à 90 degrés, dans le milieu Achalme-Passini et, au bout de sept à dix jours, nous avons réensemencé un prélèvement de la culture obtenue sur la surface de la gélose inclinée, ce qui nous a permis d'isoler ce microbe.

F. — *Bacillus pyocyanus*. Nous avons isolé deux fois cette espèce. Dans les deux cas, elle a été isolée de la façon suivante : Dans la partie inférieure d'un tube de gélose inclinée, nous avons déposé une certaine quantité du contenu intestinal. Au bout de quelques jours, quand les microbes ont recouvert la partie inférieure de la surface de la gélose, le milieu commence à se colorer en vert. Quelques jours après, l'examen microscopique de l'enduit microbien qui recouvre la partie inférieure de la surface de la gélose nous a permis de constater que les microbes dont les caractères morphologiques rappellent ceux du *Bacillus pyogenes*, prédominent par rapport aux autres microbes. En ensemencant alors une série de tubes de gélose inclinée, on peut facilement obtenir une culture pure de cette bactérie.

G. — *Bacillus mycoïdes*. Nous l'avons isolé deux fois : la première, en ensemencant le contenu intestinal frais, chauffé à 90 degrés; la seconde fois, après ensemencement du contenu intestinal en putréfaction, chauffé à la même température. Les deux races de *Bacillus mycoïdes* que nous avons isolées, hydrolysaien l'amidon et pouvaient se développer à l'abri de l'air.

H. — *Bacillus amylolyticus*. Nous avons isolé trois fois ce bacille : deux fois après ensemencement du contenu intestinal frais en gélose inclinée; une troisième fois en ensemencant du contenu intestinal en putréfaction. Dans un cas, nous avons rencontré ce microbe en si grande abondance, qu'on le retrouvait même dans les derniers tubes de la série à côté du *Bacterium coli* et de l'Entérocoque.

Il faut rattacher à ce groupe le *Clostridium proteolyticum* que nous avons isolé une fois sur pomme de terre ensemencée avec le contenu intestinal chauffé.

Nous plaçons encore ici le coccus orange, que nous avons isolé une seule fois en utilisant le milieu d'Omeliansky ensemencé avec du contenu intestinal non chauffé. Nous renvoyons à un mémoire ultérieur pour la description détaillée du *Clostridium proteolyticum*. Il est important de noter ici que ce microbe appartient au groupe des anaérobies facultatifs et qu'il liquéfie lentement la gélatine; ainsi un mois et demi après l'ensemencement, une faible partie de la gélatine est seule liquéfiée.

3^e MICROBES PROVOQUANT LA FERMENTATION DE LA CELLULOSE,
DE L'HÉMICELLULOSE ET DE L'AMIDON.

Dans le gros intestin des bovidés, on rencontre toujours des microbes provoquant la fermentation de ces substances; on peut facilement s'en rendre compte en ensemencant du contenu intestinal dans le milieu d'Omeliansky, sur pomme de terre ou dans l'amidon. Ce fait a déjà été signalé par Ankerschmidt.

En réensemencant dans des tubes de Veillon les microbes cultivés dans les milieux précédents, nous avons pu isoler les espèces suivantes qui attaquent l'hémicellulose et l'amidon.

A. — *B. gazogenes*. Nous avons isolé ce microbe dans tous les cas étudiés en ensemencant le contenu intestinal en putréfaction dans la gélose chauffée à 90 degrés. Pour obtenir le même résultat, on peut encore réensemencer des tubes de gélose chauffée en partant des tubes d'Omeliansky, ou des tubes de pomme de terre et d'amidon préalablement ensemencés avec le contenu intestinal.

B. — *Microbes du groupe du B. n° III de Rodella*. Dans notre travail sur la flore intestinale du cheval, nous avons constaté dans l'intestin de cet animal la présence de microbes appartenant à ce groupe.

Nous avons émis l'hypothèse que les microbes qui ont été décrits sous le nom de *B. n° III de Rodella* ne doivent pas être considérés comme une seule espèce, mais comme un groupe de microbes apparentés.

Nous nous sommes particulièrement attaché, dans le présent travail, à l'étude des microbes appartenant à ce groupe et nous avons pu constater la présence de ces formes dans le gros intestin des bovidés.

Tous ces microbes ont l'aspect de fins bâtonnets; ils forment à une de leurs extrémités une spore absolument ronde, ce qui leur donne une certaine ressemblance avec le *B. tetani*. Nous les décrirons dans le mémoire qui suivra et nous y donnerons leur classification.

Nous avons isolé, ainsi que nous l'avons déjà indiqué plus haut, ces microbes dans tous les cas étudiés, en ensemencant le contenu intestinal en putréfaction. Nous n'avons jamais

pu les isoler en ensemencant le contenu intestinal frais. La meilleure méthode pour isoler ces formes consiste à déposer une certaine quantité de contenu intestinal au fond d'un tube de gélose inclinée, procédé déjà décrit précédemment. Avant d'ensemencer la gélose chauffée à 90 degrés, il faut s'assurer que les microbes qui nous intéressent ici ont donné des spores. L'examen microscopique ne laisse aucun doute sur ce point. Mais il faut se rappeler que la plupart de ces microbes ne donnent pas de spores dans la gélose glucosée ; il est nécessaire de les ensemencer dans la gélose ordinaire. Fait intéressant noté par nous, ces microbes provoquent la fermentation de la pomme de terre ; cette fermentation peut durer des mois si l'on maintient toujours une réaction neutre du milieu.

Cultivées dans l'amidon non additionné d'autres substances, ces formes ne provoquent pas de fermentation. Elles n'attaquent pas davantage la cellulose dans le milieu d'Omeliansky ou dans les tubes d'eau peptonée contenant des morceaux de papier. Il faut noter que, dans le bouillon et dans l'eau peptonée, ces microbes fabriquent une très grande quantité de gaz fétides et en particulier d'hydrogène sulfuré. Cette propriété nous intéresse spécialement, car il est évident que les bacilles de Rodella, à côté des microbes de la putréfaction, jouent un certain rôle dans la production de gaz fétides dans l'intestin.

C. — *B. amylobacter (butyricus)*. Ce microbe a été isolé deux fois et chaque fois en étudiant le contenu intestinal en putréfaction. Les deux races isolées fermentaient énergiquement la cellulose et l'amidon.

Citons à cette place le *B. Welchi*, qui appartient au groupe des microbes capables d'attaquer l'amidon. Comme nous l'avons déjà mentionné, sa présence a été observée dans tous les cas étudiés.

On rencontre encore dans l'intestin des bovidés, en plus des formes déjà citées, des microbes producteurs de diastases. *B. mesentericus*, *B. Ellenbachensis*, *B. amylolyticus*, *B. mycoïdes* rentrent dans cette catégorie.

Notons encore la présence des microbes du groupe *B. amyli tenuis*. Nous en donnerons la description détaillée dans un deuxième mémoire. Nous avons isolé trois fois *B. amyli tenuis* en employant des tubes de pomme de terre ou de l'aini-

don à 6 p. 100. Cette espèce hydrolyse énergiquement l'amidon.

4^o MICROBES ACIDOPHILES.

En ensemencant le contenu intestinal dans des tubes de bouillon acide de Hayemann, nous avons constaté chaque fois le développement des microbes acidophiles. En réensemencant ce bouillon dans le milieu de Veillon, nous avons toujours observé la présence des microbes de Merejkowsky (n° I) et de ceux de Moro. *Les microbes de Merejkowsky* se rencontrent toujours en très grande abondance par rapport aux *microbes de Moro*, ce qui nous a empêché parfois d'obtenir ces derniers en cultures pures.

Bien que les microbes acidophiles soient toujours présents dans le gros intestin des bovidés, ils y sont toutefois relativement peu nombreux. Voilà pourquoi, en ensemencant le contenu intestinal dans la gélose glucosée, on ne rencontré, dans les derniers tubes de la série, que le *B. coli*, le streptocoque et l'entérocoque et jamais les acidophiles.

Nous avons enfin isolé dans le contenu intestinal des bovidés les microbes suivants : 1^o *Streptobacillus anaerobicus magnus*, isolé une seule fois en ensemencant dans la gélose glucosée chauffée à 90 degrés le contenu intestinal en putréfaction ; 2^o *B. rosescens*, isolé une fois également en ensemencant le contenu intestinal en putréfaction, chauffé à 90 degrés, sur la surface de la gélose inclinée ; 3^o *B. megalosporus*, isolé également une fois, après réensemencement d'un tube de gélose glucosée, chauffé à 90 degrés, en partant d'un tube Achalme-Passini, préalablement ensemencé avec le contenu intestinal en putréfaction ; 4^o nous avons isolé deux fois *B. tenuis* en étudiant le contenu intestinal en putréfaction ; 5^o nous avons isolé quelquefois un coccus ressemblant beaucoup au *Micrococcus candidans* en nous servant du milieu d'Omeliantsky ensemencé avec le contenu intestinal.

Si nous résumons maintenant les résultats de nos études sur la flore intestinale des bovidés, nous insisterons spécialement sur les points suivants :

L'examen microscopique du contenu intestinal des bovidés nous montre que les microbes dominants de la flore intestinale de ces animaux sont le *B. coli*, l'entérocoque et le strepto-

coque. L'ensemencement en gélose du contenu intestinal confirme ce fait.

On constate en plus dans le contenu intestinal la présence de fins bâtonnets qui prennent le Gram. Il est très probable que parmi eux l'on rencontre des bacilles appartenant au groupe *B. Rodella*, *B. gazogenes*, *B. amyli tenuis*, *B. tenuis non liquefaciens* et de fins bacilles toujours présents dans la cellulose en fermentation.

Comme ces fins bâtonnets, que l'on observe toujours en abondance dans le contenu intestinal des bovidés, ne présentent pas de spores, on peut supposer ou bien que le contenu intestinal est expulsé avant que ces bacilles aient eu le temps de sporuler, ou bien que les conditions de développement de ces microbes dans l'intestin des bovidés ne permettent pas la formation de spores.

Tous les microbes que nous venons d'énumérer, à l'exception du *B. tenuis non liquefaciens*, sont capables d'attaquer l'amidon, l'hémicellulose ou la cellulose. Par conséquent, le développement de ces microbes dans le gros intestin des bovidés est en relation avec les conditions chimiques de ce dernier.

Signalons, de plus, que la plupart de ces espèces (*B. gazogenes*, *B. Rodella*) sont capables de produire une grande quantité de gaz. Comme ces formes, autant qu'on en peut juger sur les frottis, sont toujours présentes dans le gros intestin des bovidés et que d'autre part elles constituent les formes les plus communes après les espèces dominantes (*B. coli*, entérocoque, streptocoque), il est naturel de penser que la formation de gaz dans le gros intestin doit leur être attribuée, sinon exclusivement, du moins en majeure partie.

Les trois espèces dominantes et les fins bâtonnets dont nous venons de parler ne constituent pas toute la flore du gros intestin des bovidés. D'après les résultats que nous avons déjà indiqués, nous savons que dans le gros intestin de ces animaux on trouve toujours une grande quantité d'autres espèces. Les unes se rencontrent toujours et on doit les considérer comme appartenant à la flore constante de l'intestin; les autres, au contraire, ont été isolées dans un petit nombre de cas et il n'y a pas lieu actuellement de considérer leur présence comme constante dans la flore intestinale.

En tout cas, l'on peut admettre, en se basant sur nos recherches présentes, que les espèces suivantes constituent la flore microbienne constante du gros intestin des bovidés.

1^o *B. coli*; 2^o streptocoque; 3^o entérocoque; 4^o microbe acidophile de Moro; 5^o microbe acidophile n° 1 de Merejkowsky; 6^o *B. Welchii* (*perfringens*); 7^o *B. putrificus*; 8^o *B. sporogenes A*; 9^o *B. hastiformis*; 10^o *B. flavescentis*; 11^o *B. gazogenes*; 12^o *B. Rodella III*; 13^o *B. Ellenbachensis*; 14^o *B. mesentericus*; 15^o microbes provoquant la fermentation de la cellulose.

Il est très probable que le *B. amyli temuis* appartient à la flore constante, bien que je n'aie pu l'isoler que dans trois cas sur cinq. Ceci se comprend facilement, étant donné que le *B. amyli temuis* pousse très lentement et très pauvrement dans tous les milieux et qu'il ne forme pas rapidement de spores, ce qui fait que l'on ne peut pas l'isoler facilement.

II. — MOUTONS

En examinant le contenu du cæcum et du côlon chez les moutons, on peut facilement constater que les caractères généraux de la flore intestinale de ces animaux diffèrent peu de ceux que nous venons d'étudier chez les bovidés. De même que chez ceux-ci, le *Bacterium coli* et l'entérocoque prédominent. Les streptocoques sont d'habitude moins fréquents et en majeure partie dégénérés. On rencontre aussi en grand nombre des bâtonnets minces qui prennent le Gram.

Les autres microbes en forme de bâtonnets, qui prennent le Gram, et qui sont de taille et de forme variables et souvent sporulés, se rencontrent moins souvent que toutes les formes précédentes. Toutefois ces formes sont plus fréquentes que chez les bovidés, bien que la différence ne soit pas frappante. Notons que, chez les moutons, les microbes du gros intestin présentent des formes de dégénérescence plus fréquentes et plus nettes que chez les bovidés. A ce point de vue la flore intestinale des moutons se rapproche davantage de celle des chevaux. En ensemençant la gélose inclinée et la gélose de Veillon, on obtient en général les mêmes résultats que chez les bovidés, c'est-à-dire que l'on rencontre le *B. coli*, l'entérocoque et plus rarement le streptocoque. Cependant, en ense-

mençant la gélose, les résultats sont moins nets que chez les bovidés. On rencontre plus souvent, à côté des espèces prédominantes (*B. coli*, entérocoque et streptocoque moins fréquent), d'autres microbes dont les plus communs sont : *Bacillus mesentericus*, *Bacillus Ellenbachensis*, *Bacillus amylolyticus* et d'autres que nous étudierons plus loin. On peut conclure de ces observations que, bien qu'en général la flore intestinale des moutons ne diffère pas de celle des bovidés, elle est néanmoins un peu plus complexe en ce sens que chez les moutons on rencontre en plus grande quantité et plus souvent des microbes différent des formes prédominantes.

En vue d'obtenir des résultats plus précis, nous avons étudié complètement la flore intestinale du cæcum et du côlon de cinq moutons tués dans les abattoirs de la ville de Paris. Nous avons employé le même plan d'étude qui nous a servi pour les bovidés et nous avons obtenu les résultats suivants :

1^o *Microbes de la putréfaction.*

a) *Bacillus proteus vulgaris*, isolé dans deux cas; b) *Bacillus Welchii* isolé dans tous les cas examinés; c) *Bacillus putrificus*, idem; d) *Bacillus sporogenes A*, idem; e) *Bacillus sporogenes B*, isolé dans trois cas; f) *Bacillus sporogenes fœtidus* isolé dans un seul cas. Pour isoler tous ces microbes, nous avons employé les mêmes méthodes que chez les bovidés; c'est-à-dire que nous avonsensemencé le contenu intestinal frais ou en putréfaction dans le milieu d'Achalme-Passini, ou encore nous avons déposé une certaine quantité de ce contenu dans le fond d'un tube de gélose inclinée. Dans un cas, nous avons isolé le *Bacillus Welchii* enensemencant le contenu intestinal dans la gélose chauffée à 90 degrés. En outre, nous avons isolé, de la même manière, un microbe de la putréfaction appartenant au groupe du sporogenes et que nous avons décrit au paragraphe 4 de notre travail sur la flore intestinale du cheval.

2^o *Microbes protéolytiques (non compris les microbes de la putréfaction).*

a) *Bacillus mesentericus*; b) *Bacillus Ellenbachensis*; c) *Bacillus hastiformis*; d) *Bacillus flavescentis* ont été isolés dans tous les cas étudiés et dans les mêmes conditions que chez les bovidés. La variété de *Bacillus mesentericus* que nous avons toujours ren-

contrée appartient au groupe des anaérobies facultatifs et possède les mêmes propriétés que la variété correspondante de ce microbe que nous avons décrite dans la flore intestinale des bovidés (*Bacillus mesentericus ruber*). En outre, dans deux cas nous avons isolé le *Bacillus mesentericus vulgaris*.

Nous avons isolé trois fois le *Bacillus amylolyticus*, une seule fois le *Bacillus mycoïdes*. Ces deux espèces ont été isolées en ensemençant le contenu intestinal frais ou en putréfaction chauffé à 90 degrés. Enfin, nous avons isolé une fois un microbe que nous avons décrit, dans notre travail sur la flore intestinale du cheval, comme très voisin du *Bacillus hervolvolvulus Zimmermanni*, et une seule fois également le *Clostridium liquefaciens*.

3^e *Microbes provoquant la fermentation de la cellulose, l'hémicellulose et l'amidon.*

En ensemençant le contenu intestinal des moutons dans les milieux appropriés, on peut toujours obtenir la fermentation de ces substances. Ces résultats sont donc analogues à ceux obtenus en étudiant la flore intestinale des bovidés. En partant du contenu intestinal des moutons, nous avons pu obtenir des cultures pures des microbes suivants qui fermentent l'hémicellulose et l'amidon :

a) *Bacillus gazogenes*, isolé dans tous les cas. Les *microbes du groupe Bacillus Rodella* n° 3 ont été également isolés dans tous les cas examinés. Pour isoler ces deux espèces, nous avons employé les mêmes méthodes que chez les bovidés.

b) *Bacillus amylobacter* a été obtenu dans trois cas en ensemençant le contenu intestinal en putréfaction. Nous avons isolé en plus une race atypique de *B. amylobacter*, que nous avons déjà décrite dans notre travail sur la flore intestinale du cheval.

Il faut placer également ici le *Bacillus Welchi*, qui, comme nous le savons déjà, se rencontre dans le tube digestif des moutons et est capable de fermenter l'amidon.

Parmi les microbes producteurs de diastases, on rencontre dans l'intestin des moutons : *B. mesentericus*, *B. Ellenbachensis*, *B. mycoides*, *B. amylolyticus*. Nous avons isolé le *B. amyli tenuis* dans les mêmes conditions que chez les bovidés; dans trois cas nous avons obtenu le *B. amyli tenuis*

A et dans deux cas le *B. amyli tenuis* B. Ces deux races provoquaient une fermentation énergique de la pomme de terre.

4^o *Microbes acidophiles*.

Nous avons isolé les microbes acidophiles dans tous les cas étudiés. Le *B. n° 4 de Merejkowsky* se rencontre plus fréquemment que le *Bacille de Moro*, de sorte que nous n'avons pas toujours pu isoler cette dernière espèce en culture pure.

Nous avons enfin isolé les microbes suivants qui ne liquéfient pas la gélatine et n'attaquent ni l'amidon ni l'hémicellulose : 1^o *Bacillus tenuis non liquefaciens*. Nous l'avons isolé deux fois en étudiant le contenu intestinal en putréfaction; 2^o *B. irregularis*; nous l'avons isolé une fois en ensemencant le contenu intestinal en putréfaction dans la gélose glucosée chauffée à 90 degrés; 3^o *B. megalosporus* rencontré une fois dans les mêmes conditions; 4^o *B. rosescens* rencontré deux fois en étudiant le contenu intestinal en putréfaction; 5^o *B. ramiformans*; nous l'avons rencontré une fois en ensemencant sur la surface de la gélose inclinée le contenu intestinal chauffé à 90 degrés. Nous décrivons ce microbe dans le mémoire qui suivra; 6^o *Sarcina flava*; nous l'avons isolé une fois en ensemencant le contenu intestinal sur la surface de la gélose inclinée; 7^o *Vibrio terrigenes Gühnteri* (1). Nous l'avons isolé une fois en ensemencant la surface de la gélose inclinée avec un prélèvement du milieu d'Omeliansky en fermentation.

Nous avons isolé quelquefois un coccus ayant une grande ressemblance avec le *Micrococcus candidans* en partant de tubes contenant de la cellulose en fermentation. Nous avons isolé, en outre, l'*Actinomyces albus* en ensemencant le contenu intestinal frais sur la surface de la gélose inclinée. Nous avons isolé deux fois des levures grises après ensemencement du contenu intestinal dans le bouillon de Hayemann.

Il résulte des faits que nous venons d'exposer que les microbes suivants constituent la flore constante du gros intestin des moutons : 1^o *B. coli*; 2^o entérocoque; 3^o streptocoque, 4^o *B. acidophile de Moro*; 5^o *B. acidophile n° 4 de Merejkowsky*; 6^o *B. Welchi*; 7^o *B. putrificus*; 8^o *B. sporogenes A*,

(1) GÜHNTER, *Hygienische Rundschau*, 1894. Nous décrirons ce microbe dans le mémoire qui suivra.

9^o *B. mesentericus*; 10^o *B. Ellenbachensis*; 11^o *B. hastiformis*; 12^o *B. flavesiens*; 13^o les microbes provoquant la fermentation de la cellulose; 14^o *B. gazogenes*; 15^o microbes du groupe *B. Rodella* 2; 16^o *B. amyli tenuis*.

Il faut considérer comme formes prépondérantes le *B. coli*, l'entérocoque et, à un moindre degré, le streptocoque. Toutes les autres espèces constituant la flore constante sont moins fréquentes que ces dernières.

CONCLUSIONS.

En comparant les résultats de nos recherches sur la flore microbienne du gros intestin des chevaux, des bovidés et des moutons, nous voyons que les caractères fondamentaux de la flore intestinale de ces trois espèces sont les mêmes. Chez tous ces animaux, on trouve dans le gros intestin beaucoup d'espèces microbiennes dont un grand nombre doivent être considérées comme nuisibles à la vie de l'organisme. Cependant, ces dernières se développent faiblement, et les formes prépondérantes (*B. coli*, entérocoque et streptocoque) l'emportent beaucoup par leur nombre sur les autres microbes.

Chez certains animaux pris en particulier, cette règle générale peut subir des fluctuations; par exemple, chez le mouton, les résultats obtenus dans ce sens sont moins nets que chez le cheval. Cependant la règle mentionnée reste exacte.

Toutefois, le type de la flore intestinale chez le cheval, tel que nous l'avons décrit dans notre précédent travail, n'apparaît pas comme particulier à ce seul animal; on le rencontre chez d'autres herbivores qui pourtant possèdent un tube digestif bien différent. Autrement dit, le type de la flore intestinale qui nous intéresse ici, est déterminé par des conditions générales et profondes qui dépassent les limites des particularités individuelles d'une espèce quelconque d'herbivores.

On peut considérer comme constituant une certaine relation entre la flore intestinale et les caractères des aliments qu'absorbent les chevaux, les bovidés et les moutons, ce fait que, dans le gros intestin de ces animaux, on rencontre toujours des microbes fermentant la cellulose, l'hémicellulose et l'amidon, substances qui forment la majeure partie de la nourriture

des herbivores. Cependant ici, nous voyons un autre fait important. Chez trois espèces d'herbivores possédant un tube gastro-intestinal dissemblable, nous avons rencontré une flore analogue ; le rapport numérique des microbes composant cette flore est tel, que les espèces les plus nuisibles (par exemple, les microbes de la putréfaction, les microbes provoquant la fermentation acido-butyrique des hydrates de carbone) se développent toujours en nombre limité ; comparées aux formes dominantes, elles jouent un rôle secondaire. Nous devons envisager l'existence d'une telle flore intestinale comme utile aux animaux, parce que, tant que l'état normal persiste, il n'y a pas possibilité d'une intoxication gastro-intestinale aiguë et que la nocivité qui résulte de l'existence d'une flore intestinale est, dans ces conditions, considérablement amoindrie. Cette flore, qui s'est trouvée déterminée, chez ces trois représentants des herbivores, par le rapport qui s'est établi entre leur régime alimentaire, la structure et la fonction de leur intestin, nous paraît rentrer dans le système général des harmonies de l'organisme dont l'ensemble constitue la condition indispensable à l'existence de la vie. Cette flore est, pour ainsi dire, incorporée à l'organisme ; elle en forme une partie et est soumise aux lois générales qui assurent la conservation de l'espèce.

Paris, 1911.

Le Gérant : G. MASSON.

Paris. — L. MARETHEUX, imprimeur, 1, rue Cassette.

